FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE & DE PHARMACIE DE LYON

Année 1961 — N° 217

PRÉSENCE D'UNE ANTITYROSINASE CHEZ CERTAINS CHAMPIGNONS

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie

de Lyon

et soutenue publiquement le 17 Novembre 1961

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

TARDOT ANDRÉ

né le 20 juin 1931, à Bar-le-Duc (Meuse)

PONTARLIER

IMPRIMERIE FAIVRE & CIE

1961

PRÉSENCE D'UNE ANTITYROSINASE CHEZ CERTAINS CHAMPIGNONS

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE & DE PHARMACIE DE LYON

Année 1961 — N° 217

PRÉSENCE D'UNE ANTITYROSINASE CHEZ CERTAINS CHAMPIGNONS

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie

de Lyon

et soutenue publiquement le 17 Novembre 1961

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

TARDOT ANDRÉ

né le 20 juin 1931, à Bar-le-Duc (Meuse)

PONTARLIER

IMPRIMERIE FAIVRE & CIE

1961

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

M. J. LÉPINE ... *Doyen honoraire.*

M. H. HERMANN. *Doyen,*
Correspondant de l'Institut.

M. M. LEVRAT ... *Assesseur.*

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LÉPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

PROFESSEURS

MM.	
HERMANN	Physiologie.
CIBERT	Clinique Urologique.
PONTHUS ..... (*détaché à Beyrouth*)	Physique Biologique.
DECHAUME	Clinique Neuro-Psychiatrique et Hygiène mentale.
ROCHET	Thérapeutique Chirurgicale et Chirurgie opératoire.
CHAMBON	Chimie Organique et Toxicologie.
WERTHEIMER	Clinique Chirurgicale B.
PAUPERT-RAVAULT .	Clinique Médicale B.
FROMENT	Clinique et Prophylaxie Cardio-Vasculaires.
CROIZAT	Clinique Médicale C.
ENSELME	Chimie biologique et médicale.
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A.
GUILLEMINET	Clinique de Chirurgie orthopédique et de Chirurgie infantile.
REVOL	Pharmacie Galénique et Matière Médicale.
POLLOSSON	Clinique Gynécologique.
PIGEAUD	Clinique Obstréticale.
BOURRET	Médecine du Travail.
LEVRAT	Clinique Médicale A.
SOHIER	Hygiène et Action sanitaire et sociale.
DUCLOS	Clinique Stomatologique.
BERNHEIM	Clinique Médicale infantile et Hygiène du premier âge.
JOURDAN	Biologie médicale et Pharmacodynamie.
NETIEN	Botanique et Cryptogamie.
BERTRAND	Clinique Chirurgicale C.

BADINAND	Chimie Analytique Pharmaceutique.
DREVON	Pharmacie Chimique et Pharmacologie.
ROCHE	Médecine Légale et Déontologie.
COUDERT	Parasitologie et Pathologie Exotique.
MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-rhino-laryngologie et d'Audio-Phonologie.
PAUFIQUE	Clinique Ophtalmologique.
THIERS	Clinique de Dermatologie, Syphiligraphie et Allergologie.
BRUN	Clinique de Pneumo-Phtisiologie.
CREYSSEL JEAN	Clinique Traumatologique des Membres.
DARGENT	Cancérologie.
GUICHARD	Anatomie Pathologique.
GIRARD PAUL	Pathologie Générale et Expérimentale.
LATARGET	Anatomie.
PEYCELON	Pathologie chirurgicale.
GIRARD MARCEL	Thérapeutique.
VACHON	Pathologie Médicale.
GALY	Physio-Pathologie des Voies respiratoires.
KEHL	Histologie.
PAPILLON	Radiologie.
JEUNE	Clinique des Maladies Infectieuses.
GONIN	Hydrologie thérapeutique, Climatologie et Ecologie sociale.
MONNET	Bactériologie.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM

BERGER	Physique nucléaire appliquée à la Médecine.
DORCHE	Technologie Pharmaceutique.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM

BANSSILLON	Obstétrique.
ROMAN	Parasitologie.
BERTOYE	Bactériologie.
CIER J.-FRANÇOIS	Physiologie.
CHATONNET	Physiologie.
CIER ANDRÉ	Pharmacie et Pharmacologie.
PERROT	Chimie organique et Toxicologie.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

MM

FEROLDI JACQUES ...	Anatomie pathologique.
CREYSSEL ROGER ...	Chimie Biologique et Médicale.
DUROUX ÉMILE	Anatomie.
BRETTE RENÉ	Thérapeutique.
DUMONT LOUIS	Histologie.
THIVOLET JEAN	Hygiène.
GARIN JEAN-PAUL ...	Parasitologie.
MORET ROBERT	Physique.
ODDOUX LUCIEN	Botanique et Cryptogamie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM		
LECUIRE Jean	*Chargé d'enseignem.*,	Neuro-Chirurgie.
MATHIEU Jacques ...		Obstétrique.
MARION Joseph		Orthopédie.
PONT Maurice	*Chargé d'enseignem.*,	Propédeut. Médic.
VIGNON Georges	» »	Pathologie Médic.
REVOL Louis	» »	Pathologie Médic.
JAUBERT de BEAUJEU.	» »	Patholog. Chirurg.
GUILLEMIN Georges .	» »	Propéd. Chirurgic.
BURTHIAULT René ...	» »	Obstétrique.
FRANÇOIS René	» »	Pédiatrie, Puéric.
GUINET Paul		Médecine Générale.
SAUTOT Jean		Pathol. Chirurgic.
MARION Pierre		Chirurgie Génér.
MICHAUD Pierre ...		Chirurgie Génér.
GIGNOUX Marcel ...		Oto-Rhino-Laring.
FREIDEL Charles ...		Stomatologie.
PLAUCHU Marcel ...		Médecine Générale.
TRAEGER Jules		Médecine Générale.
DEVIC Michel	*Chargé d'enseignem.*,	Pathologie Médic.
COLIN Marcel	» »	Médecine Légale.
GUYOTAT Jean	» »	Neurologie.
DUMONT Martial ...	» »	Obstétrique.
DURAND Louis	» »	Urologie.
de MOURGUES Georges	» »	Chirurgie Génér.
DESPIERRES Charles.	» »	Médecine Génér.
FRANCILLON Jacques.		Chirurgie Génér.
TOLOT François		Médec. du Travail.
SAUBIER Eugène ...		Chirurgie Génér.
COLOMB Daniel		Dermatologie.
SCHOTT Bernard ...		Neurologie, Psychiatrie.
BONAMOUR Georges .		Ophtalmologie.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Président : M. J. COUDERT.

Assesseurs : MM. MILLERET,
GARIN,
COLOMB.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553627_0038

Cette thèse est dédiée :

A la mémoire de ma GRAND' MÈRE.

A la mémoire de mon PÈRE ✻ ⚕ ⚕

dont la vie de dévouement et d'abnégation a éveillé ma vocation médicale.

A MA MÈRE

à qui je dois plus que je ne saurais dire.

A MA FEMME,

en témoignage de ma très profonde affection.

A MA FILLE.

A MES SŒURS.

A TOUS LES MIENS.

A MES AMIS.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR COUDERT,

Professeur de Parasitologie et de Pathologie exotique.

Il nous a accueilli avec une affabilité extrême. Il a inspiré le sujet de ce travail et n'a eu cesse, avec bonté et indulgence, de nous prodiguer encouragements et conseils.

De la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée, nous tenons aujourd'hui à l'en remercier ; qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueux et fidèle attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MILLERET,

Professeur de Clinique Chirurgicale à l'Ecole Nationale de Médecine de Besançon.

Chirurgien du Centre Hospitalier.

Il a su nous faire profiter de ses magistrales leçons en matière de pathologie chirurgicale. Il a bien voulu nous témoigner toute sa sollicitude en maintes circonstances.

Nous lui exprimons ici toute notre reconnaissance pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de nous juger. Qu'il soit assuré de notre entier dévouement.

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GARIN,

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ COLOMB.

Nous les remercions d'avoir bien voulu accepter de juger ce travail.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHATONNIER *

Médecin-Directeur du Sanatorium Chirurgical de la Trouhaude, Dijon.

Durant notre internat dans son établissement, il nous a initié à la pratique phtysiologique. Il nous a facilité les conditions de ce travail.

Aussi sommes-nous heureux de pouvoir l'en remercier ici très sincèrement. Nous l'assurons de notre respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ESTIENNE,

Ses conseils nous furent précieux ; nous l'en remercions bien vivement.

A MONSIEUR CAUTIN

Spontanément, il s'est mis à notre service pour nous aider dans nos travaux de laboratoire.

Consciencieux, dévoué, il restera toujours notre meilleur ami.

INTRODUCTION

Dans une note publiée dans le tome 58, numéro 4, Octobre 1953, Arch. of Derm. and Syph., sous le titre « Inhibition de la réaction tyrosine-tyrosinase par microsporum audouini », MM. ROBINSON, FIGGE et BERESTON nous apprennent qu'une substance inhibitrice est élaborée par microsporum audouini dans les cheveux parasités et, également, en milieu artificiel. Cette substance rend la tyrosinase inactive et empêche la réaction normale tyrosine - tyrosinase (production de mélanine) ainsi que le démontre l'expérimentation in-vitro.

Des recherches ultérieures permirent de mettre en évidence le même phénomène. En effet, dans un extrait du Bulletin mensuel de la Société Linnéenne de Lyon, paru en mai 1956, M. le Professeur J. COUDERT et M. PRUNIERAS ayant repris l'expérience de ROBINSON et de ses collaborateurs, nous rapportent le résultat de leurs essais, à savoir, que certains dermatophytes posséderaient une substance diffusible capable de paralyser in-vitro *le couple enzymatique tyrosine-tyrosinase. Certains dermatophytes auraient donc la propriété de secréter un facteur antityrosinasique.*

M. le Professeur J. COUDERT nous a encouragé à continuer ses travaux. Il nous a permis qu'ils inspirent notre thèse.

Nous le remercions de la confiance qu'il nous a accordée et du grand honneur qu'il nous fait.

PLAN DE NOTRE TRAVAIL

Chapitre Premier

Un processus biologique complexe :

LA MÉLANOGÉNÈSE
OU LA RÉACTION TYROSINE-TYROSINASE

Son étude.

Chapitre II

Mise en évidence d'une antityrosinase chez certains dernatophytes ou mise en évidence d'une substance *ANTI-MÉLANOFORMATRICE* chez certains dermatophytes.

A) NOS MÉTHODES de laboratoire.

B) DESCRIPTIONS DES DERMATOPHYTES étudiés d'après le Guide Pratique de Mycologie Médicale de M. le Professeur J. COUDERT, suivies de nos résultats sur la valeur antityrosinasique des différentes souches de chaque espèce étudiée.

C) DISCUSSION de nos résultats. Tableau récapitulatif.

Chapitre III

A) RECHERCHE DU POUVOIR ANTITYROSINASIQUE chez certains Basidiomycètes.

B) PERSPECTIVES SUR UNE MÉTHODE pour l'extraction de l'antityrosinase.

C) PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES.

CONCLUSIONS

CHAPITRE PREMIER

BIOCHIMIE DE LA MÉLANINE ET MÉLANOGÉNÈSE

La biochimie de la mélanine fait l'objet de grandes controverses et plusieurs points restent encore à élucider.

I. - DÉFINITION

Tout d'abord, qu'est-ce que la mélanine ?

Le seul point sur lequel tout le monde soit d'accord est que la mélanine est un pigment. Plusieurs propriétés ont été avancées pour définir la mélanine : couleur, lieu et mode de formation, état moléculaire, nature du chromogène, propriétés physiques et chimiques, et enfin composition. Mais toutefois la combinaison des propriétés selon laquelle les différents chercheurs établissent leurs critères de ce qu'est la mélanine, varie énormément.

En demeurant dans le vague, on peut définir la mélanine comme étant un pigment noir non caroténoïde et non hémique qui a comme base chimique élémentaire une formule dérivant des phénylalanines et qui se forme à l'état naturel chez l'homme, dans certaines cellules dendritiques spécialisées appelées « mélanocytes ».

II. - PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

1. - Couleur

Le terme même de mélanine est dérivé du grac *Melas* qui signifie « noir ». Toutefois la mélanine peut avoir n'importe quelle couleur allant du jaune clair au noir absolu, en passant par toutes les gammes de l'orange, de l'ocre, du marron clair ou foncé et du bleu. Certains auteurs ont essayé de définir la mélanine par son spectre d'absorption (ZWICKY et ABNASSY, BLOCH et SCHAAF, DANIEL et MERKELBLACK, BECKER et ANDREWS, FLORENCE, YOUNG) ou son spectre de réflexion (GARDNER et MACADAM).

Mais même ceci n'est pas valable puisque le mode d'absorption de la mélanine est compliqué par son état colloïdal et par les substances auxquelles elle est intimement associée à l'état naturel. Il est donc évident que la couleur, tant au point de vue quantitatif que du point de vue qualitatif, ne peut servir de critère pour définir la mélanine.

2. - Etat moléculaire

Les substances formées *in-vivo* et désignées sous le nom de mélanine sont en général agglomérées sous forme de grains cytoplasmiques réguliers. Par contre, les mélanines synthétisées *in-vitro* ont été décrites à l'état dispersé, ainsi que les mélanines fabriquées dans les tissus au contact de la dihydroxyphénylalanine.

3. - Solubilité

Les grains de mélanine naturelle sont en général insolubles dans l'eau et les solvants organiques habituels. Certains chercheurs ont toutefois démontré leur solubilité dans l'alcool (BLOCH et SCHAAF), dans les diamine-éthylènes (LEA), dans les acides et les alcalis.

4. - Propriétés chimiques

La mélanine est un réducteur puissant, capable de réduire les sels d'argent, d'or et le tétroxyde d'osmium. Elle est activement décolorée par les permanganates et les bichromates.

III. - COMPOSITION

La composition de la mélanine naturelle n'a jamais été démontrée avec certitude à cause de trois facteurs :

— impossibilité de séparer la mélanine naturelle des protides cellulaires auxquels elle est combinée ;
— la quantité minime dans les tissus ;
— et enfin le fait que la mélanine est relativement insoluble et n'est pas une substance cristallisée.

La mélanine est formée de longues chaînes hydro-carbonées et azotées contenant presque toujours du soufre. Elle semble être de la famille des pyrocatécholes et est toujours combinée, à l'état naturel, avec des protides plus ou moins complexes. Le poids moléculaire de ces protides est de 20 000 et plus, et leur dialyse ne réussit pas à en séparer la mélanine.

IV. - SYNTHÈSE

1. - Historique

Nos connaissances actuelles concernant la mélanogénèse marquent l'aboutissement de trois grandes périodes :

— *a*) La découverte en 1895, par BERTRAND et BOURQUELOT de la tyrosinase chez les champignons.

— *b*) La démonstration en 1917, par Bruno BLOCH, de la Dopa-oxydase dans la peau humaine, et l'élucidation de certaines étapes intermédiaires dans la formation de la mélanine.

Dans la période 1920-1930, RAPER étudia les réactions intermédiaires de la conversion de la tyrosine en mélanine par la

tyrosinase dans certaines plantes. Au cours de cette période cependant, la présence de tyrosinase dans les tissus humains ne put être démontrée.

Donc, à cette date, le problème se posait de la façon suivante :

— ou bien la mélanine est formée par la transformation de Dopa à l'aide d'une Dopa-oxydase démontrée par BLOCH ;

— ou bien elle est formée par la transformation de tyrosine à l'aide d'une tyrosinase démontrée par RAPER dans certains végétaux, mais non démontrée chez l'homme.

— *c*) La troisième période fut marquée par la redécouverte, en 1943, de l'action de la tyrosinase, cette fois chez les mammifères, par HOGEBOOM et ADAMS. Elle marque le début de l'ère actuelle de l'étude des processus enzymatiques de la mélanogénèse.

En 1949, GREENSTEIN, LERNER, FITZPATRICK, CALKINS et SUMMERSON énoncèrent la possibilité de l'existence d'un enzyme unique : la Tyrosinase, qui catalyse la transformation de la tyrosine et de la Dopa. C'est alors qu'ils abandonnèrent le terme Dopa-oxydase. Ils démontrèrent que la Dopa-oxydase n'est pas nécessairement un enzyme spécifique, qu'elle n'a même pas besoin d'être une phénoloxydase et que la transformation de la Dopa en mélanine peut être catalysée par n'importe quel agent oxydant simple ; alors qu'en partant de tyrosine, il est impossible de produire de la mélanine sans tyrosinase.

En 1952, ces mêmes chercheurs démontrèrent la présence de tyrosinase dans les tissus de la peau humaine normale. Cette tyrosinase existerait, à l'état normal, sous forme inactive, mais pourrait être activée par radiation ultra-violette répétée.

2. - Substance d'origine et agent catalysant

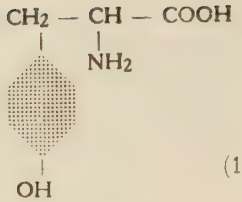
Bruno BLOCH, qui fut un des premiers chercheurs à étudier la mélanine, en faisait un produit d'oxydation de la Dopa par un enzyme spécifique, qu'il appela Dopa-oxydase, dans les cellules de l'épiderme. Ceci ne fut jamais complètement admis, car la Dopa est facilement oxydée en présence d'autres tissus — muscles, nerfs, leucocytes, etc... — et, d'autre part, plusieurs enzymes sont capables d'oxyder la Dopa.

La théorie la plus communément acceptée aujourd'hui est celle qui a été énoncée par LERNER et FITZPATRICK, qui font dériver la mélanine de la tyrosine, par plusieurs réactions d'oxydation catalysées par un enzyme unique : la tyrosinase.

La tyrosine est un acide aminé très répandu chez l'homme et dans les règnes animal et végétal. La tyrosinase existerait dans certaines cellules spécialisées dans la formation de mélanine. Habituellement la tyrosinase est présente sous forme inactive, mais elle peut être activée sous certaines conditions physiologiques et pathologiques.

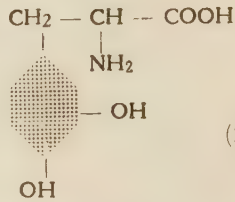
3. - Etapes de la synthèse

a) Tyrosine (4 hydroxyphénylalanine).
+ O2 + Tyrosinase.
Réaction lente.



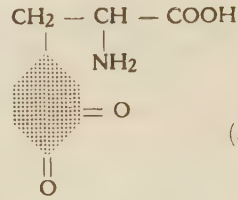
(1)

b) Dopa (3-4 dihydroxyphénylalanine).
— 2 H + Tyrosinase (Dopa-oxydase ?).
Réaction rapide.



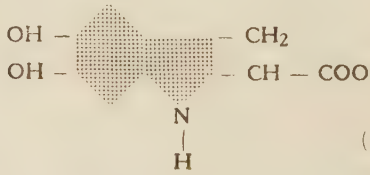
(2)

c) Dopa-Quinone (3-4 dioxyphénylalanine).
Arrangement moléculaire.
Réaction très rapide.



(3)

d) Hallochrome réduit (acide 5-6 dihydroxyhydroindol carboxylique). (corps blanc).
— 2 H.
Réaction rapide



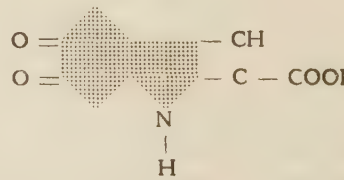
(4)

e) Hallochrome ou dopachrome (Quinone de 5-6). (corps rouge).
— 2 H.

(5)

f) Précurseurs de mélanine (prémélanine).
+ ? O2.
Polymérisation.

g) Mélanine oxydée (noire).



(6)

La polymérisation des précurseurs de mélanine et leur association avec les protides cellulaires sont encore mal définies dans la mélanogénèse, mais ce sont probablement les différents protides dans les différents tissus avec lesquels la mélanine s'unit, qui donnent le caractère individuel de chacun des différents mélano-protides.

V. - MÉTABOLISME DE LA MÉLANINE

La mélanine une fois fabriquée, son évolution est l'une des quatre suivantes :

1. - La plupart des réactions chimiques donnant naissance à la mélanine sont des réactions réversibles sous certaines conditions. Ceci est surtout vrai de la dernière série de réactions donnant naissance aux prémélanines oxydées noires, à partir des mélanines réduites, incolores.

2. - La mélanine peut être éliminée à la surface cutanée, traversant progressivement l'épiderme puis étant éliminée avec la couche cornée de la peau. Ceci est surtout vrai et visible chez les Addisoniens et dans la peau des nègres. Le pigment met environ trois semaines pour passer de la couche basale de l'épiderme à la couche cornée, avant d'être éliminé. Dans certaines lésions cependant (taches café au lait ou taches de rousseur), le pigment demeure fixé indéfiniment.

3. - La mélanine peut aussi être absorbée par les lymphatiques, passer dans la circulation générale, et être éliminée dans l'urine (causant de la mélanurie). Dans certains cas, on a réussi à retrouver de la mélanine dans le foie, la rate et les tubes collecteurs des reins (ceci surtout chez les nègres).

4. - La mélanine peut enfin être phagocytée. Ces phagocytes sont connus sous le nom de mélanophores.

VI. - FACTEURS RÉGULATEURS DE LA MÉLANOGÉNÈSE

Si on accepte la formule décrite plus haut pour la synthèse de la mélanine, il est évident que cette synthèse dépend de trois facteurs essentiels :

— Le substrat : tyrosine ;
— La diastase : tyrosinase ;
— L'oxygène moléculaire.

Donc, l'absence ou la modification de n'importe lequel de ces trois facteurs diminuera la synthèse de la mélanine. La réaction de ces substances est contrôlée, d'autre part, par plusieurs facteurs physico-chimiques et physiologiques qui sont capables de modifier la synthèse de la mélanine. Nous allons examiner en premier les facteurs physico-chimiques.

a. - Température

In-vitro, la température à laquelle les réactions sont effectuées est essentielle. Ces réactions sont lentes à 25° C ; elles deviennent de plus en plus rapides jusqu'à 50° C, température à laquelle la diastase est détruite.

b. - Potentiel d'oxydo-réduction

Le potentiel oxydo-réducteur du milieu où l'action de la tyrosinase doit s'effectuer est un des facteurs les plus importants de la biochimie de la mélanogénèse.

La tyrosinase n'est active qu'entre certaines limites de potentiel oxydo-réducteur, et son activité est à son maximum à un potentiel optimum.

D'après FIGGE, certains agents oxydants ou réducteurs inhibent la mélanogénèse en empêchant l'établissement du potentiel optimum pour l'action de la tyrosinase.

c. - Cuivre

La tyrosinase, corps complexe, comportant une polyphénoloxydase, une orthoquinone et des traces de sels métalliques, son coferment est une substance cuprique, la coeruléoplasmine, de HOLMBERG et LAURELL, de couleur bleue, de poids moléculaire avoisinant 150.000, renfermant trois dix-millièmes de cuivre, et principal transporteur de cuivre de l'organisme. Le cuivre est donc un élément essentiel dans la formule de la tyrosinase, et tout agent se combinant avec le cuivre diminuera la réaction de la mélanogénèse en détruisant la tyrosinase (GRUPPER et Mme PLAS).

d. - Soufre et dérivés

Les corps les plus importants parmi les agents inhibiteurs sont des corps à radicaux sulfhydriles (— S H).

In-vitro, il a été formellement démontré que le radical (— S H) se combine au cuivre de la tyrosinase et empêche son action. D'autres corps à base de soufre inhibent l'action de la tyrosinase, certainement de la même manière. On a même constaté que du B.A.L. (dimercaptol), administré pendant longtemps, causa un blanchiment des cheveux.

e. - Certains composés

à base de parahydroxyphényles ont le pouvoir d'inhiber l'action de la tyrosinase.

VII. - PROPRIÉTÉS CYTOCHIMIQUES DE LA MÉLANINE

a. - Les grains de pigment

Bien que la formule chimique de la mélanine ne soit pas parfaitement connue, il est bien établi que ces pigments sont formés par la polymérisation des produits d'oxydation des polyphénols, qui se combinent ensuite avec les protides cellulaires. Ces « protides mélaniques » sont en général agglomérés sous forme de grains uniformes, présents dans le cytoplasme cellulaire. Les mélanoblastes actifs et prolifératifs contiennent en général moins de grains pigmentés que les vieux mélanocytes non prolifératifs, ceci à cause des divisions cellulaires fréquentes qui provoquent une dilution du pigment. Dans les vieux mélanocytes, les grains sont habituellement groupés en aggrégats irréguliers, présents surtout dans les extensions dendritiques de la cellule.

b. - Activité enzymatique des grains de mélanine

Ces grains de mélanine furent isolés en 1945 par HERMANN et BOSS par centrifugation lente et répétée, des corps ciliaires d'œil de bœuf désintégrés. Le résidu granulé obtenu fut ensuite centrifugé.

Les grains de mélanine ne sont pas un simple dépôt inerte de pigment dans le cytoplasme cellulaire. Ils possèdent trois activités enzymatiques bien définies : Dopa-oxydase, cytochrome oxydase, déhydrogénase succinique et probablement plusieurs autres.

c. - Synthèse intra-cellulaire des grains de mélanine

La synthèse intracellulaire de ces grains de mélanine est encore loin d'être élucidée. Nous savons que la mélanine est formée par l'action d'oxydases polyphénoliques sur un composé à base de phénylalanine ; nous savons aussi que le pigment à l'état naturel est étroitement lié aux protides cellulaires ; mais nous savons très peu de choses sur ce qui se passe entre temps.

D'après GREENSTEIN, il existerait une sorte d'attraction intermoléculaire entre la molécule protéique et le produit colloïdal formé par la polymérisation de la mélanine. Cette explication est très vague et un peu simpliste.

SIZER démontra l'activité diastasique de la tyrosinase sur certains protides (trypsine, pepsine, chymotrypsine, caséine) qui contiennent un groupement tyrosile.

D'autres protides (albumine, fibrinogène, gamma-globulines) sont oxydés par la tyrosinase uniquement, après l'action de trypsine cristallisée (qui libérerait le groupement tyrosile présent dans ces corps).

D'après SIZER, dans les mélanocytes ces protides sont soumis à l'action de la tyrosinase, donnant ainsi naissance à un substrat (matrice protéique), sur lequel la polymérisation des précurseurs de mélanine peut s'effectuer d'une façon organisée et précise pour former les particules de pigments mélaniques submicroscopiques. Ces particules s'unissent ensuite d'une façon bien définie (bien qu'elle soit mal comprise), union analogue à celle qui donne naissance aux mitochondries et qui ici donne naissance aux grains de mélanine uniformes et identiques, visibles au microscope. Ce mécanisme expliquerait la sélectivité de la cellule qui forme la mélanine ; le cytoplasme d'autres cellules qui contiendraient de la tyrosine et de la tyrosinase manquerait de protides à groupement tyrosile et serait donc incapable de former le substrat nécessaire à la formation des grains de pigment. Ceci expliquerait la liaison étroite qui existe entre mélanine et protide.

VIII. - CONTROLE ENDOCRINIEN DE LA MÉLANOGÉNÈSE

1. - Historique et études expérimentales

Pour marquer l'importance des facteurs hormonaux dans la mélanogénèse, il suffit de passer en revue quelques-uns des nombreux phénomènes pigmentaires chez l'homme ou l'animal.

Ainsi par exemple :

— La pigmentation de la grossesse, de la maladie d'ADDISON, ou de l'hyperthyroïdisme ;

— La dépigmentation du panhypopituitarisme ;

— L'effet de l'administration des œstrogènes, ou le fait que les eunuques sont habituellement plus résistants aux facteurs déterminant une pigmentation de l'individu normal (soleil, rayons ultra-violets) ;

— La pigmentation provoquée expérimentalement par l'application locale d'œstrogènes ;

— La modification de la pigmentation des plumes de poussin, provoquée par l'administration d'extraits thyroïdiens ou d'œstrogènes

L'hypophyse est la glande endocrine la plus importante dans le contrôle de la mélanogénèse. SMITH, en 1916, fut le premier à démontrer ce fait en effectuant une hypophysectomie chez la grenouille, qui eut pour résultat une décoloration de la peau.

En 1922, HOGBON et WINTON confirmèrent les résultats de cette expérience en réussissant à faire réapparaître la pigmentation de ces grenouilles hypophysectomisées par l'injection d'extraits hypophysaires.

BURCH, en 1936, poursuivit cette expérimentation en étudiant l'effet de la destruction du lobe intermédiaire seulement de l'hypophyse chez l'embryon d'« hylla regilla ». Ces batraciens qui se développèrent par la suite étaient tous des albinos.

HOUSSEY et UNGAR, en 1924, démontrèrent la présence d'intermédine dans l'hypophyse de vingt-deux espèces de vertébrés, y compris l'homo sapiens. Toutefois, il leur fut impossible de démontrer l'origine de l'hormone dans tous ces cas (lobe ant-intermédiaire ou post).

2. - Nature de l'intermédine ou M. S. H.

(mélanophore stimulating hormone)

Depuis que l'existence d'une hormone mélanogénétique a été établie, de grandes controverses furent soulevées quant à la nature de cette hormone. DITTUS démontra, en 1935, en Allemagne, l'apparition des mêmes effets que ceux causés par la M.S.H., après injection d'A.C.T.H. à des grenouilles. Dès lors, la question suivante se pose : La M.S.H. est-elle une hormone séparée, ou est-ce une partie de l'A.C.T.H. ?

BRINK, BELL, REINHARDT, LERNER, expliquent les difficultés rencontrées pendant les expérimentations pour séparer les deux hormones, à cause de la similitude de leurs formules chimiques et de leurs propriétés : les deux sont solubles, stables à la chaleur, résistantes à la pepsine, mais non à la trypsine.

En conclusion, on peut dire que la nature exacte de l'hormone libérée par l'hypophyse et qui est capable de stimuler la mélanogénèse ou les mouvements des mélanophores chez les animaux inférieurs, est encore inconnue. Il est fort possible que deux principes aient une activité mélanophorotropique :

— L'A.C.T.H., dont ce serait une activité intrinsèque ;

— M.S.H. qui est l'hormone mélanophorotropique propre, mais qui n'a aucune activité adrénocorticotrophique.

3. - Rôle de l'hypophyse dans la pigmentation chez l'homme

La présence d'une substance mélanophorotropique dans l'urine de l'homme normal a été démontrée pour la première fois par EHRHARDT en 1927. KONSULOFF démontra une augmentation de cette substance chez la parturiente. Donc, chez l'homme comme chez l'animal, il existe une hormone agissant sur les mélanophores.

La première étude clinique de l'action de la M.S.H. fut présentée par FOURNIER, CERVINO et CONTI, qui réussirent à repigmenter les zones de dépigmentation de huit sujets sur onze atteints de vitiligo, et ceci avec d'autant plus de succès quand l'injection est faite dans la zone dépigmentée. HENSCH, KENDALL et SPRAGUE, d'autre part, signalèrent une pigmentation anormale chez des sujets ayant subi un traitement prolongé à l'A.C.T.H.

Plus tard, en 1951, SUBMAN réussit même à démontrer la présence de M.S.H. dans le sang des sujets atteints de la maladie d'ADDISON, de tumeurs hypophysaires, ou de parturientes : trois conditions habituellement associées à une hyperpigmentation. Il démontra également la présence de M.S.H. dans divers états de « STRESS » : chirurgie, traumatisme, électrochoc, etc...

JOHNSON et HOGBERG fournirent les corollaires des démonstrations de SUBMAN en démontrant une dépigmentation au cours de traitement à la cortisone (qui freine la sécrétion hypophysaire de A.C.T.H.).

Le taux de M.S.H. sanguin ou urinaire est mesuré par détermination photométrique de l'obscurcissement de la peau isolée de grenouilles, soumises à l'action des préparations à étudier.

LERNER et ses co-chercheurs étudièrent l'effet de la M.S.H., administrée à neuf sujets (parmi lesquels se trouvaient quelques volontaires normaux) dans des conditions bien déterminées.

Quatre constatations importantes furent faites :

— Aucun sujet ne présentait de changement dans le nombre d'éosinophiles sanguins ou dans le taux des dix-sept cetostéroïdes urinaires ; donc les préparations utilisées ne contenaient pas d'A.C.T.H. ou d'activité adrénocorticotrophique.

— 1 à 4 % seulement de l'hormone se retrouvent dans l'urine ; donc les dosages urinaires n'ont pas de signification.

— Au bout d'un certain temps, une pigmentation des téguments et des muqueuses est apparue. Les naevi présents devinrent plus foncés et de nouveaux naevi apparurent.

Les effets de l'hormone peuvent être inhibés par des quantités minimes d'adrénaline ou de noradrénaline. Il ne fut pas possible de déceler chez l'homme une action mélanophorotropique de l'hormone analogue à celle causée chez les animaux inférieurs. Toutefois, ce même facteur qui, chez l'animal inférieur, provoque des mouvements des mélanophores avec dispersion des granules de pigment et expansion, provoquera chez l'homme un accroissement de la formation de mélanine par les mélanocytes de la peau. LERNER distingue à ce propos deux polypeptides différents constituant l'intermédine :

— Alpha M.S.H. à action mélanophorotropique ;

— Bêta M.S.H. à action mélanogénétique.

4. - Mode d'action de l'hormone

Le mode d'action de la M.S.H. est encore inconnu. Deux théories principales sont toutefois à l'étude :

— Action directe de la M.S.H. sur la synthèse de la mélanine par les mélanocytes (FOSTVEDT) ;

— Action directe de la M.S.H. sur la gluthation (oxydation du groupement SH) et libération de la tyrosinase (KOHN).

5. - Autres hormones à action mélanophorotropique

a) Stéroïdes génitales

Ces hormones ont probablement une certaine action :

— La progestérone fonce la peau de grenouille *in-vitro* ;

— Pigmentation par application locale d'œstrogène au cobaye ;

— Pigmentation cutanée de sujets à insuffisance hépatique (ne détruisant pas les œstrogènes) (WHITLOCK) ;

— Pigmentation par application locale de testostérone sur les testicules d'un écureuil (WELLS).

b) Extraits thyroïdiens

L'hyperpigmentation de l'hyperthyroïdisme et la pâleur du myxœdème sont bien connues. Certaines études expérimentales viennent aussi étayer cette constatation. La seule hypothèse avancée pour expliquer cela est que l'élévation du métabolisme de base, avec accroissement de l'oxydation en général, provoque un accroissement de l'oxydation de la tyrosine.

IX. - CONTROLE NEUROGÉNIQUE DE LA MÉLANOGÉNÈSE

En étudiant l'histogénèse du mélanocyte et son origine neuroectodermique probable, il n'est pas surprenant de constater l'existence d'un contrôle neurogénique.

— La section des nerfs sympathiques chez le poisson provoque une pigmentation de la région dénervée ; cette pigmentation s'atténue avec régénération des nerfs. D'autre part, l'excitation faradique de ces nerfs intacts provoque un blanchissement de la région innervée par les nerfs excités.

— Plusieurs constatations chimiques viennent étayer l'hypothèse qui fait du vitiligo une hyperactivité des terminaisons sympathiques périphériques.

Enfin on sait que l'on a pu situer au niveau du diencéphale un véritable centre neuro-végétatif supérieur. On a pu, entre autres fonctions de ce centre, parler de fonction pigmentaire. Les relations bien connues du diencéphale avec le cortex peuvent ainsi expliquer certains troubles pigmentaires à début brutal, succédant à des émotions diverses. Ce diencéphale est d'autre part en relations étroites avec l'hypophyse et avec les centres végétatifs du tronc cérébral et de la moelle. Il apparaît donc comme le centre régulateur le plus élevé de la fonction pigmentaire.

A travers ces faits on entrevoit ainsi l'existence d'un système de régulation complexe, dont la réalité, en tout cas, ne saurait être niée.

HISTOLOGIE & ORIGINE DES MÉLANOCYTES

Bien que l'existence dans la peau de cellules capables de fabriquer des pigments soit bien connue et admise, la cytologie, l'origine et l'histophysiologie de ces cellules font l'objet de grandes controverses.

BLOCH, PACK, MIESCHER, ORMSBY et d'autres auteurs nient l'existence de cellules spécialisées et maintiennent que les cellules de la couche basale de l'épiderme sont celles qui fabriquent la mélanine et que ces mêmes cellules, sous l'action de certains stimulus, peuvent développer des dendrites.

MASSON, BECKER et d'autres soutiennent la théorie que les cellules dendritiques de l'épiderme sont des cellules spécifiques qui ont leur origine dans la plaque neurale primitive. Par ailleurs, MASSON insiste sur le fait que les cellules épidermiques de la couche basale sont incapables de « fabriquer » de la mélanine.

I. - NOMENCLATURE

Pour définir la cellule capable de fabriquer la mélanine, il n'existe pas de terme universellement admis. BLOCH appelait ces cellules « mélanoblastes », les différenciant ainsi des cellules qui contiennent de la mélanine sans être capable de la synthètiser. Il appelle ces dernières « chromatophores ». Le terme « mélanoblaste » est encore largement utilisé, mais c'est là une mauvaise appellation, car le suffixe « blaste » est généralement utilisé pour définir une cellule jeune qui n'a pas encore terminé son évolution vers l'état de cellule adulte.

Les termes suivants sont préférables :

— Mélanocytes, pour indiquer les cellules adultes à pouvoir mélanogénétique ;

— Mélanophages, pour indiquer les cellules qui phagocytent la mélanine et la transportent ;

— Mélanophores, pour indiquer les cellules pigmentées des animaux inférieurs, capables de mouvement propre.

FITZPATRICK préfère les termes descriptifs suivants : mélanodendrocyte ou mélanogénocyte.

II. - PROPRIÉTÉS CYTOLOGIQUES DU MÉLANOCYTE

a. - Aspect cytologique

Le mélanocyte est une cellule ovoïde ou étoilée à ramifications dendritiques multiples, située à la jonction dermoépidermique de la peau et se projetant sur la couche basale de l'épiderme. Le nombre de ces cellules varie suivant la région de peau étudiée, mais n'est pas fonction de la couleur de cette peau. Le corps cellulaire est toujours logé le long de l'assise basilaire de l'épithélium malpighien, en contact avec la membrane basale et toujours au-dessous d'elle. Plus petits que les cellules basilaires, les mélanocytes occupent l'espace compris entre les bases de deux cellules basilaires. Les cellules sont en général étoilées et trapues, parfois ovoïdes. Leurs projections filiformes, ramifiées, naissent aux angles de la cellule et cheminent entre les cellules épidermiques, donnant des branches plus ou moins longues et à directions variables. Ces ramifications peuvent s'étendre jusqu'aux couches les plus superficielles de l'épithélium malphigien, formant une sorte de réseau autour des cellules polygonales de l'épiderme. Les ramifications des mélanocytes sont telles qu'aucune cellule basale ne leur échappe.

Sur des coupes bien fixées, le corps cellulaire est turgescent, le cytoplasme est clair et homogène, sauf pour quelques vacuoles lipidiques. Il est transparent et légèrement acidophile. Pour les distinguer des cellules malpighiennes qu'elles pigmentent, on a appelé ces cellules « cellules claires » MASSON. Le noyau est également turgescent et situé au-dessous du niveau de la couche basale de l'épiderme ; il est en général perpendiculaire à cette couche. Il peut être sphérique ou ovoïde, parfois même encoché ou double.

b. - Etudes expérimentales

1. - Mélanocyte non pigmenté

La cellule claire à dendrite de MASSON a été décrite chez l'homme par ROEHL dès 1884. MEDAWAR, en 1941, et BILLINGHAM, en 1949, démontrèrent la présence de ces cellules dendritiques dans l'épiderme isolé de peau humaine blanche. Enfin, BECKER, FITZPATRICK et MONTGOMERY, en 1952, confirmèrent leur présence.

Ces cellules sont invisibles sans coloration. Elles sont toutefois facilement colorées par le bleu de méthylène, les sels d'argent ou d'or et la Dopa. Elles ne sont pas délimitées par de la mélanine, mais en contiennent quelques grains, proportionnellement à la couleur de la peau. Inactivées, elles ont une réaction négative au contact de la tyrosine et leurs grains de mélanine n'augmentent pas.

Certains auteurs ont décrit des cellules dendritiques à caractère identique dans les couches superficielles de l'épiderme, dans les espaces intercellulaires et le terme de « cellule de Langerhans » leur fut attribué.

BECKER, FITZPATRIK et MONTGOMERY réussirent à plusieurs reprises à démontrer que ces cellules de Langerhans sont identiques aux mélanocytes de la couche basale ; et, en étudiant des coupes sagitales successives de peau humaine, ils indiquèrent même que ces cellules de Langerhans sont en réalité dans la couche basale même de l'épiderme et paraissent être dans l'épiderme à cause d'artefacts de fixation.

— Projection des couches profondes à celle étudiée au microscope, ces couches ayant des papilles dermiques de profondeur variable, provoquant ainsi la projection de leur couche basale et des mélanocytes sur les couches superficielles de l'épiderme de la couche étudiée.

— Plissement des différentes épaisseurs de la coupe (très fréquent au cours du processus d'imprégnation aux sels d'or).

Une autre hypothèse avancée par P. MASSON pour expliquer la présence des cellules de Langerhans dans les couches superficielles de l'épiderme, fait de ces cellules des mélanocytes en voie de dégénérescence et d'élimination. Ce serait là l'évolution et le mode d'élimination des mélanocytes. Le nombre de mélanocytes dans la couche basale demeure cependant constant, car cette élimination serait compensée par une multiplication par division cellulaire continue de ces cellules. La division cellulaire, d'après MASSON, PINKUS, BILLINGHAM et d'autres, est une division mitotique. Elle ne s'accompagne pas de rétraction des dendrites.

2. - Mélanocytes activés (Activation par le thorium × - BECKER, FITZPATRICK et MONTGOMÉRY).

Ces mélanocytes diffèrent essentiellement des précédentes par le fait qu'elles possèdent une activité tyrosinase incontestée et produisent de la mélanine au contact de la tyrosine. Cette propriété est propre aux cellules dendritiques de la couche basale seule, et n'appartient à aucune autre cellule de l'épiderme ou du derme de la peau activée.

Le nombre de mélanocytes est augmenté dans la couche basale après activation et la formation active de mélanine commence à se manifester trois jours plus tard pour atteindre son apogée au quatorzième ou au dix-huitième jour. Jusqu'à ce moment, le pigment est uniquement présent dans les mélanocytes et la coloration des couches superficielles n'est due qu'aux dendrites de ces mélanocytes. A la troisième semaine après l'activation, le pigment commence à apparaître dans les couches superficielles de l'épiderme et sa concentration dans les mélanocytes diminue, pour disparaître complètement au trente-neuvième jour. En même temps, les mélanophages font leur apparition dans le derme. Cependant, les modes de transfert des grains de mélanine du mélanocyte aux mélanophages ne sont pas bien déterminés.

III. - DÉVELOPPEMENT EMBRYOLOGIQUE

L'origine du mélanocyte est un point encore très discuté et les différentes théories sur ce sujet seront exposées ultérieurement.

Nous présenterons seulement ici le développement du mélanocyte à partir de son apparition dans la peau de l'embryon. La peau des nègres se prête admirablement à cette étude puisque cette peau, blanche chez le fœtus, n'atteint son degré de coloration définitive qu'à la huitième semaine de vie extrautérine. ZIMMERMANN et CORNBLEET furent les premiers, en 1947, à entreprendre une telle étude. Ils étudièrent la peau de fœtus d'âges divers, résultant de cinquante avortements de sujets nègres à différents stades de la grossesse.

La première cellule dendritique à caractère argentaffine fut identifiée dans un fœtus de deux mois et demi (mesurant 9 cm 6). A ce stade, ces cellules sont peu nombreuses et situées le long de l'assise basilaire. Elles sont petites, ovoïdes ou fusiformes et à dendrites courts. Leur cytoplasme est clair et contient quelques grains de prémélanine. L'axe de ces cellules est parallèle à la couche basale. Aucun semblant de transition cellulaire ne fut décelé entre ces cellules et les cellules épithéliales habituelles, à aucun stade embryonnaire.

Au quatrième mois de la vie intrautérine, les dendrites deviennent plus nombreux, longs et ramifiés. Le mélanoblaste mesure environ 100 mu et présente de nombreux grains argentaffines à la périphérie de son cytoplasme et dans ses dendrites. On peut déjà observer quelques grains de mélanine.

Au cinquième mois, des branches secondaires commencent à apparaître sur les dendrites qui deviennent de plus en plus ramifiés et complexes. Les branches se mettent en contact les unes avec les autres et encerclent les cellules épithéliales de la couche basale et du stratum intermédiaire. Le corps cellulaire est intercalé entre les cellules de la couche basale et, à ce stade, leur axe est perpendiculaire à la couche basale.

Plus tard, vers le sixième mois, les branches secondaires des dendrites deviennent tellement nombreuses et entrelacées, qu'elles constituent une sorte de lacis intra-épithélial qui envahit littéralement tout l'épiderme et se met en contact étroit avec chaque cellule épithéliale. A ce stade, il s'établit probablement un contact intime entre le cytoplasme des dendrites et celui des cellules épithéliales qu'elles entourent. Il a été toutefois impossible de démontrer une fusion nette de ces cytoplasmes et les dendrites semblent se situer dans les espaces intercellulaires. Egalement au cinquième mois, commencent à apparaître dans le cytoplasme des cellules dendritiques et, surtout dans leurs dendrites, des grains de mélanine.

Ces grains deviennent de plus en plus nombreux et, vers la fin du sixième mois, remplacent complètement les anciennes

granulations argentaffines. Un transfert actif se fait alors de ces grains de mélanine préfabriqués dans les mélanoblastes. Ils passent des dendrites aux cellules épidermiques voisines. Ce transfert se poursuit jusqu'à la huitième semaine post-natale et, pendant tout ce temps, les mélanocytes conservent un grand pouvoir de mélanogénèse préfabriquant tout le pigment que l'on retrouve dans l'épiderme. Du septième au neuvième mois, le nombre de mélanocytes diminue et ils se situent sous l'épiderme, leurs dendrites seuls étant dans l'épiderme. A aucun stade, on ne trouve de cellules dendritiques complètement dermiques.

Le processus suivant lequel les mélanocytes transfèrent leurs pigments aux cellules épithéliales n'est pas encore démontré avec certitude. D'après P. MASSON, « les mélanoblastes épidermiques éliminent leurs grains de mélanine dans les cellules épithéliales par un processus d'inoculation », et il décrit plusieurs aspects histologiques, qui semblent appuyer cette hypothèse.

— Certaines projections verticales des dendrites présentent un gonflement terminal entre les cellules malpighiennes, dans lequel les grains de mélanine s'accumulent.

— Sur d'autres coupes, ce gonflement est absent et, au contraire, les dendrites se terminent soudainement en s'étalant un une sorte de halo de mélanine au contact des cellules malpighiennes.

— Sur d'autres coupes, on remarque que les grains de ce halo sont déjà à l'intérieur des cellules malpighiennes.

La mélanine dans les cellules épidermiques est habituellement également répartie dans le cytoplasme. Cependant, si la pigmentation est légère, on remarque que la mélanine s'accumule surtout dans les couches profondes des cellules malpighiennes et, dans chaque cellule, elle s'organise au pôle apical de la cellule, coiffant le noyau.

IV. - ORIGINE ET ÉVOLUTION DES MÉLANOCYTES DANS LES DIFFÉRENTES ESPÈCES DE VERTÉBRÉS

En 1934, DU SHANE démontra, preuves à l'appui, l'origine neuroectodermique des chromatophores chez les batraciens. Dans les années qui suivirent, la même origine fut démontrée chez les oiseaux. Nos connaissances en ce qui concerne l'origine des cellules pigmentaires chez l'homme ne sont pas encore au point mais, de plus en plus, des preuves expérimentales multiples tendent à confirmer cette même origine.

α. - Répartition des cellules pigmentaires

Les chromatophores sont d'autant plus nombreux et dispersés que l'animal est plus bas dans l'échelle des espèces animales.

— Chez les batraciens, WEINDENREICH démontre la présence de chromatophores disposés en quatre couches distinctes :

couche cutanée, couche périneurale, couche péricœlonique opposée au péritoneum et couche périvasculaire.

— Chez les oiseaux, les couches profondes disparaissent ou subsistent sous forme de vestiges.

— Chez les mammifères, on ne retrouve les cellules pigmentaires que dans l'épiderme et, parfois, dans le derme ou les méninges.

On peut donc ramener l'évolution du chromatophore des batraciens au mélanocyte de l'homme à trois changements principaux :

— Diminution du nombre ;
— Restriction à l'épiderme et perte de mobilité ;
— Acquisition de la fonction de transfert de leurs grains de mélanine aux cellules épidermiques.

b. - Origine des cellules à pigment

En 1909, BORCEA, dans la revue de l'Académie des Sciences à Paris, démontra que, chez différentes espèces de poissons, les cellules à pigment se détachent de la jonction du canal neural et de l'épiderme pour émigrer soit latéralement entre l'épiderme et les somites, soit ventralement entre les somites et le canal neural.

Un an plus tard, HARRISON démontra expérimentalement le développement de cellules pigmentaires à partir de fragments de canal neural isolé et en culture. WEINDENREICH, en 1912, arriva aux mêmes conclusions. Mais ce ne fut qu'après le développement et le perfectionnement des techniques de culture de tissus et de transplantation de fragments isolés d'embryon (SPEMA) qu'une évidence expérimentale indiscutable vint confirmer l'origine neuroectodermique de la cellule pigmentaire chez les poissons et les batraciens.

— Exérèse de la plaque neurale d'embryon, causant l'absence totale de chromatophores.

— Transplantation de plaque neurale d'un embryon sur un autre, causant l'accumulation de chromatophores autour de la greffe (HARRISON et DU SHANE). Si la greffe est prélevée sur une espèce différente de batracien, les chromatophores qui s'y développent sont caractéristiques du donneur (DU SHANE, TWITTY). RAWLES et EASTLICK, en 1940, démontrèrent la même origine pour les cellules pigmentaires des oiseaux et des mammifères.

— Transplantation de boutons ectodermiques contenant du tissu de plaque neurale chez les animaux non pigmentés, donnant naissance à des cellules pigmentées et causant une pigmentation de l'hôte, alors que, si l'on s'assure que ces boutons ectodermiques ne contiennent pas de tissu neural, la pigmentation n'apparaît pas (EASTLICK).

— Le seul mammifère étudié pour démontrer l'origine du mélanophore est la souris noire. Le procédé utilisé fut le même que pour les batraciens : isolation de tissus à différents niveaux

axiaux, aux différents stades de développement embryonnaire et transplantation sur le cœlome de poussin. Sur l'embryon de souris âgé de dix jours, les boutons ectodermiques des extrémités donnent épiderme et poil incolores. Si la greffe est prélevée sur la tête ou le tronc de l'embryon (déjà envahi par la plaque neurale), l'épiderme qui se développe est pigmenté.

Au douzième jour du développement embryonnaire, toute greffe prélevée et transplantée donnera un épiderme pigmenté. Ceci correspond au temps de migration des cellules de la plaque neurale.

Donc seuls les tissus contenant de la plaque neurale ou des cellules émigrées de la plaque neurale peuvent donner naissance aux cellules pigmentaires. Aujourd'hui, il est universellement admis que les cellules pigmentaires des poissons, des batraciens, des oiseaux et des mammifères ont leur origine dans la plaque neurale. La migration de ces cellules, à défaut de critère cytologiques les caractérisant à leur stade incolore, n'est pas bien déterminée. On croit toutefois qu'elles prennent une direction médiolatérale et qu'elles atteignent leur aboutissement au quatrième jour pour l'embryon de poussin et au douzième pour la souris.

V. - ORIGINE DU MÉLANOCYTE CHEZ L'HOMME

Il a été impossible jusqu'à ce jour de démontrer expérimentalement l'origine du mélanocyte chez l'homme, à cause de l'impossibilité de procéder à de pareilles expérimentations sur l'homme. Toutefois, l'origine neuroectodermique du mélanocyte humain est la plus probable, bien qu'il y ait là-dessus une grande controverse. La possibilité d'une origine épidermique vient en second et, enfin, certains auteurs défendent encore l'hypothèse d'une origine mésodermique.

Ces derniers basent essentiellement leurs arguments sur la présence occasionnelle de cellules contenant des grains de mélanine dans le derme. En réalité, ces cellules sont des mélanophores et, après un examen attentif, on remarque que leurs grains de mélanine sont irréguliers et rugueux et qu'ils sont formés par agglutination des grains normaux de mélanine. Ces mélanophores sont au fond des fibrocytes, ou autres cellules réticulohistiocytaires, qui tirent leur pigment des mélanocytes de la couche basale. Ce pigment est transmis d'une manière passive de cellule en cellule pour atteindre le tissu réticulo-endothélial périvasculaire et pour être porté jusqu'aux lymphatiques régionaux. En même temps, ce pigment est graduellement détruit.

Toutefois, certains chercheurs affirment encore l'origine mésodermique (GOLDBERG) et trois constatations semblent militer en leur faveur :

— Existence de mélanose des tissus conjonctifs, mésen-

chymateux et périvasculaires (peut-être uniquement un envahissement métastatique) ;

— Analogie anatomopathologique et de propagation de certains mélanomes avec les sarcomes ;

— Existence de tumeurs pigmentaires primaires uniquement dans le derme (naevus bleu, tache mongolique) ;

— L'origine épidermique, affirmée par BLOCH et surtout par ALLEN, est beaucoup mieux acceptée que l'origine mésenchymateuse, cependant moins en faveur que l'origine neuroectodermique.

Il existe un rapport très net entre les mélanocytes et les cellules nerveuses : analogie histologique et dans les affinités de pigmentation ; analogie du mélanocyte avec les cellules de MERKEL-RANVIER de l'organe du tact (cytoplasme homogène et clair, noyau semblable) ; analogie de certains aspects de naevi intra-dermique avec les corpuscules de MEISSNER.

Cependant, fibres nerveuses et mélanocytes ne sont jamais en contact. Quelques fibres amyéliniques cheminent le long des papilles dermiques au-dessous de la membrane basale, mais sont toujours séparées des mélanocytes par cette dernière.

De même, l'étude de la peau digitale d'un fœtus de sept mois démontre la différence entre les fibres nerveuses et les mélanocytes. Les fibres nerveuses le long desquelles se développent les corpuscules de MEISSNER donnent naissance à des fibrilles qui traversent la membrane basale et se terminent au stratum corneum. Mais ces fibrilles n'ont aucun rapport avec les mélanocytes ou leurs dendrites. D'autre part, l'organe du tact, malgré la ressemblance de ses éléments avec les mélanocytes, se trouve au sommet des papilles et jamais au contact des mélanocytes qui, eux, se trouvent sur les côtés des papilles dermiques.

Il semble donc que ces deux éléments, organes du tact et mélanocytes, aient une même origine neuro-ectodermique, mais qu'ils se différencient très tôt au cours du développement embryologique et s'adaptent morphologiquement et physiologiquement à deux fonctions différentes : tact et pigmentation (P. MASSON).

CHAPITRE II

NOS MÉTHODES DE LABORATOIRE

1. - ESPÈCES ÉTUDIÉES

Nous avons étudié l'activité antityrosinasique chez les espèces suivantes de champignons dermatophytes :

— Trichophyton schönleini ;
— » violaceum ;
— » rubrum ;
— » album ;
— » megnini ;
— Sabouraudites canis ;
— » audouini ;
— Ctenomyces mentagrophytes ;
— Epidermophyton floccosum ;
— Candida albicans ;
— Trichosporum cutaneum.

Les souches de ces différentes espèces de champignons dermatophytes nous ont été fournies par le « Laboratoire de Parasitologie et Pathologie exotique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon », ainsi que par le « Service de Mycologie de l'Institut Pasteur de Paris ».

Nous avons tout d'abord réensemencé nos souches sur milieu de Sabouraud d'épreuve, coulé en tubes ; ceux-ci ont été disposés à 37° et ont donné naissance le plus souvent à des cultures pures d'emblée, sauf exception de quelques tubes qui donnèrent naissance à la poussée d'une flore assez polymorphe. Les souches souillées subirent un essai de purification, à savoir, par une méthode qui semble devoir être celle donnant des résultats immédiatement satisfaisants (réensemencement sur milieu de Sabouraud aux antibiotiques).

Nous avons ensuite réensemencé nos souches purifiées sur milieu à la tyrosine (milieu préconisé par ROBINSON et employé également par M. le Professeur COUDERT), coulé en boîte de Pétri à raison de 25 cc3 de milieu par boîte.

Au bout de dix jours environ nous avons obtenu des cultures pures, bien développées, en pleine croissance.

2. - COMPOSITION DU MILIEU
(Milieu à la tyrosine enrichi en gelose)

ceci pour obtenir un milieu solide :

— Peptone	2 gr
— Extrait de levure ...	0,1 gr
— Gelose	2 gr
— Tyrosine	0,1 gr
— Eau	100 cm3

3. - OBTENTION DE LA SOLUTION DE TYROSINASE

La tyrosinase est extraite de la pomme de terre crue râpée, par expression, centrifugation et filtration, ceci quelques instants avant son emploi.

4. - RÉACTION TYROSINE-TYROSINASE
(Etude in-vitro de son inhibition)

Nous ajoutons à la surface du milieu la solution de tyrosinase à raison de 1 cc3 environ par boîte de Pétri. Nous répartissons cette solution uniformément sur la surface du milieu.

Sous l'effet de la Tyrosinase, le milieu devient alors uniformément brun-noirâtre, la réaction mélano-formatrice se produit, le noircissement commence à se produire au bout de deux à quatre heures, il est complet au bout de vingt-quatre heures.

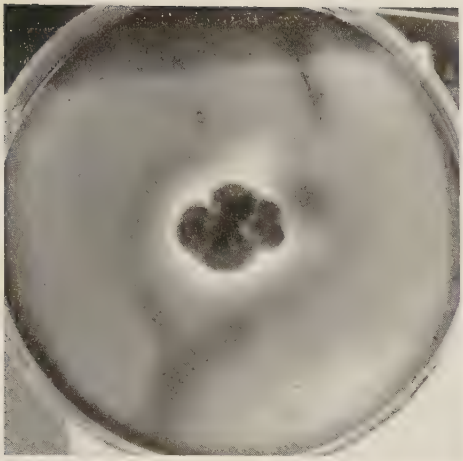
Si la culture étudiée présente une action anti-tyrosinasique, nous constatons que sur le pourtour de la colonie existe une zone d'inhibition due à la diffusion dans la gélose de l'anti-tyrosinase.

En effet, le milieu demeure incolore sur le pourtour de la colonie et ceci est nettement visible en éclairant par transparence le milieu à l'aide d'une lampe. Nous mesurons la largeur de cette zone d'inhibition ; ainsi l'activité antityrosinasique de chaque souche étudiée sera exprimée en millimètres.

Si la culture étudiée ne présente pas une action antityrosisanique, nous constatons que même le pourtour de la colonie est bien noirâtre. La culture a été incapable d'inhiber la réaction mélanoformatrice.

Une autre éventualité peut se produire, à savoir que certains dermatophytes seraient capables de secréter un facteur diffusible comparable à la tyrosinase. La culture d'un dermatophyte possédant cette propriété, sur milieu à la tyrosine, donnerait d'emblée un noircissement brun-noirâtre et uniforme sans application de solution de tyrosinase. M. le Professeur COUDERT a pu constater ce phénomène en étudiant une souche de *Ctenomyces Pedes*.

Ainsi, du point de vue biologique, certains dermatophytes présentent une action antityrosinasique ; d'autres semblent sans action propre, et enfin, certains dermatophytes posséderaient, eux, une action enzymatique comparable à celle de la tyrosinase.

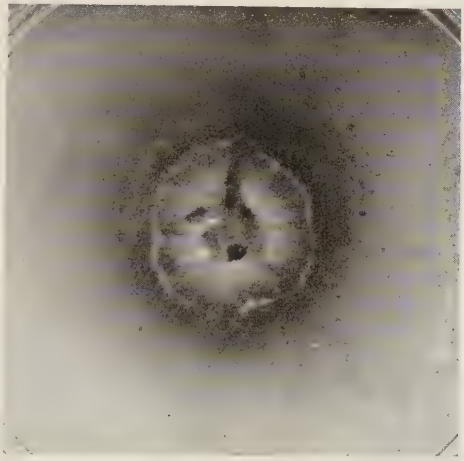


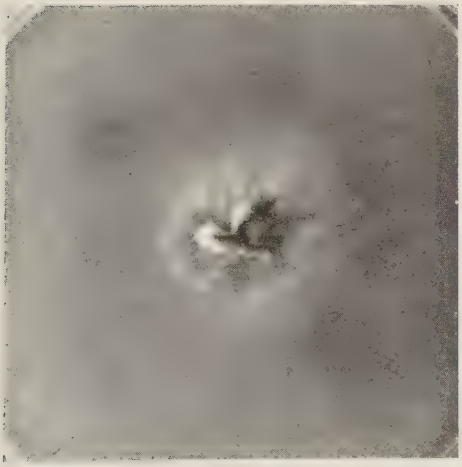
TRICHOPHYTON SCHOENLEINI

Sur le pourtour de la colonie existe une zone d'inhibition (halo clair) due à la diffusion dans la gelose d'une anti-tyrosinase.

COPRINUS PLICATILIS

(possède une action enzymatique comparable à celle de la tyrosinase). La culture de ce champignon noircit le milieu à la tyrosine sur lequel elle pousse.





TRICHOPHYTON ALBUM

Nous constatons que le pourtour de la colonie est brun-noirâtre. Cette culture ne semble pas posséder une activité antityrosinasique.

DESCRIPTIONS DES DERMATOPHYTES ÉTUDIÉS

Trichophyton schönleini

Aspect clinique. — Godet favique en pastille jaune, sèche, centrée par un poil, enchâssée dans le cuir chevelu ou la peau glabre. — Lésions herpétiformes, érythématosquameuses, pityriasiques, impétigineuses, de la peau glabre. — Onyxis favique.

Examen direct. — Cheveu : filaments mycéliens parallèles à l'axe du cheveu de 2-3 mu de large, segmentés en articles rectangulaires de 12-14 mu de long, ramifiés dichotomiquement, parfois ramifiés en chandeliers ou tarses faviques ; articles sporulés polygonaux. Dans l'ensemble, aspect moins garni, moins rempli que dans le cas de teigne de type endothrix. Dans les parties les plus anciennement parasitées le mycélium disparu laisse place à de longs canaux rectilignes, remplis d'air et réfringents comme la colonne de mercure d'un thermomètre. Cet aspect attire facilement l'attention, il est un signe à peu près certain de mycose, mais n'est nullement spécifique du favus et peut se rencontrer dans d'autres teignes. Sur des cheveux très ramollis par la potasse, la colonne peut se segmenter en chapelet irrégulier de bulles d'air, signe qui n'est pas davantage spécifique du favus. — Matière favique : aspect très caractéristique, car elle est formée à peu près exclusivement de mycélium ramifié, à articles rectangulaires, se fragmentant facilement, présentant des ramifications à 2-3 branches (chandeliers ou tarses faviques). — Squames : mycélium ramifié en chandeliers, à articles rectangulaires larges. Une recherche méthodique permet, en général, de retrouver des micro-godets.

Culture. — Il y a intérêt à ensemencer soit un cheveu, soit une parcelle de matière favique prélevée par grattage, en profondeur, pour éviter les contaminations de surface.

Macroscopiquement. — La culture primaire est toujours plus lente à obtenir ; par la suite le champignon s'acclimate aux conditions de croissance en milieu artificiel. Cultures identifiables nettement au bout d'un mois. L'aspect varie selon les variétés, mais dans l'ensemble la colonie a un aspect plissé, vermiculé, cérébriforme ; elle peut pousser en superstructure, comme posée à la surface du milieu revêtant l'aspect d'une tête de morille, creuse à l'intérieur, ou s'étendre à plat, adhérant au milieu, ou pousser en profondeur un abondant mycélium immergé. La couleur est jaunâtre ou grisâtre, la surface mate, caoutchoutée ou cireuse. — Le pléomorphisme est assez tardif en général.

Microscopiquement. — Les éléments varient selon la rapidité du développement et selon la variété. — En développement rapide : mycélium épais, flexueux, d'une plasticité donnant un aspect amiboïde, réalisant les ramifications en « bois de renne », se ramifiant et se renflant à la périphérie en « chandeliers faviques » ou donnant des ébauches d'organes nodulaires. — En développement lent : chlamydospores à parois épaisses de dimensions extrêmement variables, intercalaires ou terminales (aspect en clous faviques), parfois en chaînes. — Dans de rares cas : formation d'aleuries rudimentaires ou ovulaires typiques, insérées sur le mode Acladium ; plus rarement ébauches de fuseaux ou de périthèces.

Les types suivants (variétés) ont été individualisés :

— Culture spongieuse poussant entièrement en superstructure :

T. SCHOENLEINI type : nombreux organes nodulaires, chlamydospores, chandeliers ; aleuries rares.

— Culture adhérente, non spongieuse, plate, cérébriforme :

Type PITTALUGAI : chlamydospores, organes nodulaires nombreux, organes pectinés, chandeliers.

Type BRUMPTI : organes nodulaires nombreux ; aleuries nombreuses ; rares chlamydospores ; pas de chandeliers, ni de fuseaux.

Type DEBUENI : chandeliers à spore terminale ; aleuries rares ; chlamydospores.

Type TALICEI : organes nodulaires ; rares aleuries ; chlamydospores ; pas de chandeliers, ni de spirales. Culture immergée, poussant en profondeur.

Type MILOCHEVITCHI : organes nodulaires ; aleuries insérées sur le type ACLADIUM ou sur sporophore ; chlamydospores et chandeliers.

Epidémiologie. — Cosmopolite. Contagion interhumaine dans les milieux à hygiène rudimentaire. Contagiosité semblant assez faible.

INHIBITION DU COUPLE TYROSINE-TYROSINASE

Etude in-vitro

Nos des boîtes de Pétri	Diamètre colonie	Action sur tyrosine seule	Action sur tyrosine-tyrosinase
0	25 mm	0	+ 2 mm
00	15 mm	0	+ 4 mm
1 a	12 mm	0	+10 mm
1 b	14 mm	0	+ 2 mm
2 a	10 mm	0	0
2 b	11 mm	0	0
4	7 mm	0	+ 1,5 mm
7	20 mm	0	+ 1,5 mm
11	14 mm	0	+ 2 mm
12	12 mm	0	+ 3 mm
14	25 mm	0	+ 2 mm
16	35 mm	0	+ 3 mm
17	30 mm	0	0
18	25 mm	0	0
19	40 mm	0	+ 4 mm
20	25 mm	0	0
31	22 mm	0	+ 2 mm
32	25 mm	0	+ 3 mm
33	23 mm	0	+ 0,5 mm
34	20 mm	0	+ 2 mm
25	15 mm	0	+ 5 mm
38	30 mm	0	0
41 a	21 mm	0	+ 2,5 mm
41 b	20 mm	0	+ 2 mm
42	25 mm	0	+ 2 mm
43	38 mm	0	+ 2 mm
45	28 mm	0	+ 5 mm
46	30 mm	0	0

76 % des souches étudiées présentent une activité antityrosinasique.

Trichophyton violaceum

Aspect clinique. — Teigne du cuir chevelu, plaques petites et nombreuses, squameuses, à cheveux cassés en fragments très courts restant engagés dans la squame. Parfois infectée secondairement. — Barbe : lésions semblables, disséminées, kératosiques. — Herpès circiné, avec vésicules séro-purulentes et inflammation marquée. — Onychomycose.

Examen direct. — Cheveux : lésions de type endothrix pur : filaments mycéliens visibles seulement pendant la courte phase d'invasion ; le plus souvent cheveu entièrement bourré « comme un sac de noix » de spores réfringentes de 4-5 mu, se dissociant en files cohérentes aux extrémités. Epiderme et ongles : filaments mycéliens de 2-3 mu de large, cloisonnés à longs intervalles, en réseau à grandes mailles. Par endroits, isolément dans la continuité d'articles courts bien marqués.

Culture :

Macroscopiquement. — Culture lente (20 jours) d'abord en disque à bouton central, puis se plisse et se gonfle en plis radiés et circonvolutions et forme enfin un massif conique spongieux 1-2 cm de diamètre. Couleur brun pâle au début et sur les bords, passant au centre à un beau violet profond, presque noir. — Envers violet noir. — Au cours des repiquages, la teinte violette peut se réduire et ne plus se manifester que par secteurs. — Pléomorphisme très tardif, en duvet blanc, court, restant souvent partiel.

Microscopiquement. — Mycélium ramifié dichotomiquement septé en articles courts, irréguliers, de 4-5 mu de diamètre. Cytoplasme granuleux avec pigment rose violacé. Chlamydospores volumineuses de 15 mu intercalaires ou terminales. — Fuseaux rares à 2-3 articles, à paroi mince, renflés à aspect boudiné, à extrémités obtuses.

Epidémiologie. — Contagion interhumaine seulement. Répartition mondiale, cependant rare en France où il se rencontre chez des émigrés récents d'origine méditerranéenne.

INHIBITION DU COUPLE TYROSINE-TYROSINASE

Etude in-vitro

Nos des boîtes de Pétri	Diamètre colonie	Action sur tyrosine seule	Action sur tyrosine-tyrosinase
6	12 mm	0	+ 8 mm
15	17 mm	0	+ 3 mm

100 % des souches étudiées présentent une activité antityrosinasique.

Trichophyton rubrum

Aspect clinique. — Eczéma marginé. — Herpès circiné érythémato-squameux. — Plus rarement teignes tondantes trichophytiques. — Onychomycoses Sycosis et folliculites agminées.

Examen direct. — Squames : gros filaments onduleux, entrecroisés, ramifiés, à articles courts, rectangulaires. — Poils et cheveux : typiquement lésion endothrix, files parallèles remplissant le cheveu de mycélium articulé ou de chapelets de grosses arthrospores rondes. — Plus rarement : chaînettes de grosses spores autour du cheveu.

Culture. — La difficulté d'identification de cette espèce, expliquant son abondante synonymie, vient de la différence d'aspect des colonies selon les milieux et les variétés.

Macroscopiquement. — Deux types morphologiques possibles : Type I. Colonie cérébriforme, poudreuse et non duveteuse surélevée. — Type II. Colonie en disque surélevé, cartonné, à centre bosselé, entouré d'une zone périphérique de duvet fin, velouté se creusant de sillons radiés réguliers en vieillissant. — Le pigment est caractéristique de l'espèce, bien que présentant des variantes : il ne produit jamais, sur milieu de conservation. — Classiquement pigment rouge profond. — Parfois d'abord jaunâtre, virant ensuite au rouge, parfois masqué par le duvet blanc superficiel. — Peut être lilas, ou rose, ou rester très discret et donner des cultures totalement blanches. Peut enfin être réparti de façon discontinue dans la même colonie : zones multiples concentrique ou frange périphérique pourpre, parfois en secteurs ou en taches isolées, ou au contact du tube de culture. — La culture est rapide, vivace, s'étendant largement. — Le pléomorphisme est rare, tardif, toujours partiel, en touffes isolées de long duvet blanc.

Microscopiquement. — Filaments ramifiés, entrecroisés, segmentés en articles courts. — Aleuries piriformes allongées de 4-8 / 1-2 mu, insérées selon type ALCADIUM ou en petites grappes contrairement à la majorité des Trichophyton. — Chlamydospores terminales, latérales ou intercalaires sur les cultures âgées. — Vrilles seulement sur les milieux naturels. Fuseaux : courts, trapus, en quenouille, à extrémité distale obtuse et base mince, à paroi mince, avec 3-10 loges, aspect boudiné, dim. : 60 / 8 mu. Leur présence et leur abondance varie selon les souches.

Epidémiologie. — Répartition mondiale. Selon les particularités des souches isolées, on a pu parler de variétés locales. — Contagion interhumaine probable : s'inocule facilement d'homme à homme.

INHIBITION DU COUPLE TYROSINE-TYROSINASE

Etude in-vitro

Nos des boîtes de Pétri	Diamètre colonie	Action sur tyrosine seule	Action sur tyrosine-tyrosinase
24	35 mm	0	+ 3 mm

La seule souche étudiée présente une activité antityrosinasique.

Trichophyton Album

Aspect clinique. — Lésions érythémato-squameuses, ordinairement multiples par essaimage, à bourrelet périphérique inflammatoire vésiculeux, peu infecté ; centre desquamatif sec. Parfois favus à godets typiques. Teigne tondante à cheveux cassés longs.

Examen direct. — Squames : mycélium flexueux, cloisonné en longs articles, ramifié dichotomiquement, généralement abondant et facile à observer. — Poils : filaments ramifiés peu abondants à l'intérieur et spores grosses, irrégulières, à double contour, en files ou en cuirasse plus ou moins continue sur l'écorce (néoendothrix mégaspore).

Culture. — Développement long surtout à température ordinaire.

Macroscopiquement. — Sur milieu glycosé : aspect typique : colonie en trois zones : bouton central vermiculé faviforme, d'aspect cireux, glabre, jaunâtre ; auréole poudreuse blanche ; frange extérieure incolore de rayons fins, immergés. Sur les autres milieux : aspect analogue à T. Schönleini.

Microscopiquement. — Mycélium septé à articles irréguliers souvent renflés ; chlamydospores intercalaires de grande taille, pouvant s'isoler du mycélium.

Epidémiologie. — Parasite des bovidés. Contagion humaine d'origine animale. — Europe, Afrique, Amérique Nord et Sud.

INHIBITION DU COUPLE TYROSINE-TYROSINASE

Etude in-vitro

Nos des boîtes de Pétri	Diamètre colonie	Action sur tyrosine seule	Action sur tyrosine-tyrosinase
28	28 mm	0	0

La seule souche étudiée ne présente pas d'activité antityrosinasique.

Trichophyton megnini

Aspect clinique. — Herpès circiné régulier sec, peu saillant. Folliculites agminées de la barbe, non infectées avec cônes cornés et poils cassés à 2-3 mm. — Onyxis (rare).

Examen direct. — Poil : caractéristique : mycélium plexiforme et chaînettes de grosses spores, soit à l'intérieur du poil, soit dans l'épaisseur de la gaine péripilaire. — Squames : mycélium septé, ramifié, avec nombreuses chaînes de grosses conidies arrondies ou anguleuses.

Culture.

Macroscopiquement. — Colonie en disque à plis rayonnants peu nombreux, d'aspect duveteux d'abord blanc de neige, puis se teintant de rose pâle, enfin tournant au mauve. A l'envers, teinte rouge groseille, légèrement violacée, caractéristique. — Sur milieu de conservation : pas de teinte rose, et envers de couleur noirâtre. — Pléomorphisme rapide en duvet blanc pur, ne formant plus de pigment.

Microscopiquement. — Mycélium épais, peu ramifié, en assez longs articles, avec vacuoles de réserve. — Nombreuses aleuries implantées latéralement par une base large, de forme ovale. Chlamydospores rares, parfois rudiments d'organes pectinés. Filaments mycéliens souvent terminés par un renflement fusiforme très progressif atteignant 14-16 mu de largeur.

Epidémiologie. — Origine animale probable, mais non démontrée. Répartition européenne surtout.

INHIBITION DU COUPLE TYROSINE-TYROSINASE

Etude in-vitro

N°s des boîtes de Pétri	Diamètre colonie	Action sur tyrosine seule	Action sur tyrosine-tyrosinase
44	25 mm	0	+ 3 mm

La seule souche étudiée présente une activité antityrosinasique.

Sabouraudites canis

Aspect clinique. — Teigne microsporique de l'enfant. — Herpès circiné de la peau glabre, à lésions nombreuses et disséminées. — Onychomycoses (rare).

Examen direct. — Cheveux : mycélium intra-pilaire et gaine microsporique identique S. AUDOUINI. — Squames : mycélium septé, onduleux, souvent abondant.

Culture.

Macroscopiquement. — Colonie en disque à croissance centrifuge rapide (10 jours), mamelon central peu élevé, zone centrale de duvet poudreux grisâtre, et auréole de duvet assez épais, rèche, à aspect de flocons de laine brute. En vieillissant, devient jaunâtre. — Sur milieux glucosés : pigment jaune serin visible à l'envers de la culture. — Pléomorphisme plus rapides sur milieux sucrés que pour S. AUDOUINI.

Microscopiquement. — Mycélium septé de diamètre varié parfois en raquette, rectiligne, ramifié. — Aleuries ovales ou piriformes, petites, isolées ou en grappes simples. — Fuseaux très nombreux, typiques de 30 × 6-7 mu, à paroi épaisse, logettes nombreuses, pointus des deux extrémités, à surface ornée de petites verrues. — Organes pectinés fréquemment présents. — Grosses chlamydospores globuleuses, intercalaires ou latérales.

Epidémiologie. — Origine animale : chiens, chats. — Contagion interhumaine ordinairement limitée aux sujets vivant en contact étroit (famille), peu extensive. — Lésions d'herpès circiné de l'adulte plus étendues. — Guérison spontanée plus rapide.

INHIBITION DU COUPLE TYROSINE-TYROSINASE

Etude in-vitro

Nos des boîtes de Pétri	Diamètre colonie	Action sur tyrosine seule	Action sur tyrosine-tyrosinase
5	15 mm	0	+ 4 mm
9	13 mm	0	+ 3 mm
10	15 mm	0	+ 2 mm
13	10 mm	0	+ 2 mm
13 *bis*	17 mm	0	+ 2 mm
35	25 mm	0	0
36	30 mm	0	+ 3 mm
39	35 mm	0	+ 3 mm
26	30 mm	0	+ 3 mm

87,5 % des souches étudiées présentent une activité antityrosinasique.

Sabouraudites audouini

Aspect clinique. — Teigne microsporique scolaire, à grandes plaques circulaires peu nombreuses, à cheveux cassés longs (5-10 mm), tous atteints dans la plaque, s'arrachant facilement et engainés d'un blanc terne ; fluorescence verdâtre, vive, en lumière noire. — Herpès circiné, discret, jamais infecté, à bordure inflammatoire étroite, tendant à guérir spontanément.

Examen direct. — Cheveu : gaine de spores accolée directement à la surface de l'écorce du cheveu, nombreux éléments de petite taille (2-3 mu), sphériques réfringents, tassés en mosaïque, se dissociant en placards. — Mycélium intra-pilaire souvent visible en hyphes pluriseptées ou en canaux remplis d'air dans les zones plus anciennement parasitées. — Squames : rares éléments mycéliens segmentés. Parfois poil follet inclus avec gaine sporifère.

Culture. — Absolument nécessaire pour individualiser l'espèce.

Macroscopiquement. — Disque très mince, à croissance centrifuge, lente, idendifiable en 10-12 jours. Aspect de duvet très fin, court et peu fourni rayonnant autour d'un mamelon central de couleur blanc grisâtre. — Pléomorphisme assez tardif sur milieux sucrés. Cultures plus épaisses et plus fournies sur milieux sucrés.

Microscopiquement. — Mycélium ramifié, septé, avec aleuroconidies nombreuses, piriformes ou sub-sphériques, petites. — Macroconidies relativement rares, en fuseau à parois épaisses, pointu des deux bouts.

Epidémiologie. — Contagion uniquement interhumaine : épidémies d'écoles, préventoriums, etc. Contagion directe, le plus souvent, ou indirectes par coiffures, instruments des coiffeurs, etc. Spores très résistantes (18 mois). Teigne surtout d'âge scolaire, exceptionnelle chez l'adulte. Evolution cyclique aboutissant à guérison spontanée au bout d'un temps très variable, parfois assez long (18 mois et plus) assurant l'immunité. — Herpès circiné peu fréquent, dans le voisinage immédiat des plaques, rare chez les personnes de l'entourage du malade. — Répartition mondiale.

INHIBITION DU COUPLE TYROSINE-TYROSINASE
Etude in-vitro

Nos des boîtes de Pétri	Diamètre colonie	Action sur tyrosine seule	Action sur tyrosine-tyrosinase
8	22 mm	0	+ 4 mm
27	18 mm	0	+ 4 mm

Les deux souches présentent une activité antityrosinasique 100 %.

Ctenomyces mentagrophytes

Aspect clinique. — Cuir chevelu : Kérion de Celse. — Barbe : sycosis trichophytique, folliculites agminées.

Examen direct. — Squame : mycélium filamenteux sinueux articulé, articles soit courts d'aspect sporulé, soit longs. — Poils : filaments mycéliens intrapilaires, septés, sinueux, peu ramifiés, et files de spores rampant sur l'écorce (d = 5-6 mu), restant en chapelets si on dissocie.

Culture.

Macroscopiquement. — Identifiable au bout de 10-15 jours. Colonie blanche : à centre surélevé en bouton duveteux, entouré d'une large auréole poudreuse sèche en stries rayonnantes s'effilant longuement à la périphérie. En vieillissant : apparition de touffes blanches de duvet pléomorphique, vite envahissant.

Microscopiquement. — Mycélium septé à articles rectangulaires longs avec nombreuses conidies ovoïdes de 4-6 mu nées sur mycélium en croix de Lorraine, ou en buissons. Macroconidies en fuseau à base large, peu détachées de l'hyphe, uni- ou pluri-septées, à paroi mince, déprimée en face de la cloison, à extrémité obtuse, souvent aspect simplement ébauché, boudiné. — Présence fréquente de filaments en vrille ou ramifiés en bois de cerf.

Epidémiologie. — Ordinairement origine animale : surtout bovidés, éventuellement cheval, chèvre, chat, etc. Conservation dans la nature : arbres et clôtures, râteliers où se grattent les animaux atteints, paille, foin.

INHIBITION DU COUPLE TYROSINE-TYROSINASE
Etude in-vitro

N°s des boîtes de Pétri	Diamètre colonie	Action sur tyrosine seule	Action sur tyrosine-tyrosinase
22	25 mm	0	+ 4 mm
40	25 mm	0	0

Une des deux souches étudiées présente une activité antityrosinasique, tandis que l'autre est dépourvue de cette propriété.

Epidermophyton floccosum

Aspect clinique. — Eczéma mycosique des plis, dyshidrose des pieds et des mains. Onychomycoses. Eczéma marginé de Hébra.

Examen direct. — Mycélium tortueux, segmenté en articles rectangulaires ou carrés de 4-5 mu.

Culture.

Macroscopiquement. — Culture lente (1 mois). — Colonie en disque plat, sèche, poudreuse, jaune verdâtre, avec sillons radiés

tardifs. Envers de teinte chamois. — Pléomorphisme rapide, apparaissant par petites touffes de duvet blanc.

Microscopiquement. — Mycélium à articles de diamètre et longueur variés à ramifications dichotomiques. — Fuseaux nombreux en massues, de 6-8 mu sur 20-35 mu, à extrémité distale plus renflée que l'extrémité proximale, à paroi mince, à logettes assez nombreuses (8-10) peu renflées ; tendant à se dissocier. Disposés en grappes de 5-8 (régime de bananes). Chlamydospores intercalaires dans les vieilles cultures.

Epidémiologie. — Répartition mondiale. — Contagion interhumaine. Rôle favorisant de la macération.

INHIBITION DU COUPLE TYROSINE-TYROSINASE

Etude in-vitro

N°s des boîtes de Pétri	Diamètre colonie	Action sur tyrosine seule	Action sur tyrosine-tyrosinase
23	30 mm	0	+ 2 mm
37	21 mm	0	+ 1,5 mm

Les deux souches étudiées présentent une activité antityrosinasique, mais il est bon de rappeler que M. le Professeur COUDERT a trouvé des souches d'épidermophyton floccosum possédant une action enzymatique due à un facteur diffusible, comparable à celle de la tyrosinase, et les lésions provoquées par de telles souches sont pigmentées.

Candida albicans

Aspect clinique. — Essentiellement agent du muguet, caractérisé par des lésions muqueuses, non ulcéreuses, à fausses membranes blanc-grisâtre, peu adhérentes. Il peut s'observer sur les diverses muqueuses : oro-pharyngée, trachéale, bronchique, œsophagienne, favorisé par un état d'acidose ou d'hyperglycémie. — Il peut se localiser également dans les cavernes pulmonaires et les dilatations bronchiques, ou réaliser une pseudo-tuberculose pulmonaire chronique, curable. — Signalé dans des cas de macroglossie, avec enduit crémeux. — Dans le tube digestif on peut le rencontrer à tous les étages : œsophage, estomac, intestin ; il pullule dans certaines diarrhées des pays chauds, ou après cures intensives d'antibiotiques administrés per os. — Se rencontre dans les lésions irritatives de la région ano-génitale (eczéma dit à levures, prurit anal et vulvaire). Il peut proliférer dans l'urètre et la vessie, dans le vagin, dans les plis articulaires macérés. — Localisation mamelonnaire chez la nourrice. — Blastomycose type Gilchrist. — Eventuellement a pu être rencontré dans des abcès de la parotide, du sein, du cer-

veau, de la rate, etc., dans des onychomycoses. — Exceptionnellement rencontré dans des septicémies. Il peut donner lieu à la production de lésions allergiques, à distance des foyers de parasitisme, et dont il est complètement absent.

Examen direct. — Le parasite peut se présenter sous deux aspects pouvant coexister : filaments cylindriques de 3-5 × 50-600 mu, simples ou ramifiés, formés de cellules allongées, juxtaposées bout à bout, avec parfois cellules ovoïdes ou sphériques, de 5-7 mu, réfringentes, accolées en verticilles aux points de jonction, ou latéralement, dans l'intervalle. — Eléments levuriformes, arrondis, bourgeonnants, de 3,5-18 mu.

Culture. — Facile, en aérobiose, à T. opt. : 30-37°, sur tous milieux solides en général, associée à de nombreux microbes, nécessite l'emploi de milieux aux antibiotiques ou de passages sur Raulin, pour obtenir la souche à l'état de pureté.

Macroscopiquement. — Sur milieux solides : colonie de couleur crème à crème-jaunâtre, plus foncé vers le fond du tube ou le centre, parfois rosée, ou plus rarement avec un reflet verdâtre; surface humide, luisante, généralement lisses, nets, avec parfois en profondeur, sous la colonie, pseudomycélium immergé.

Microscopiquement. — L'aspect varie selon les milieux, les souches. — Blastospores arrondies ou ovoïdes, de 2-5 × 3-7,5 à 3-8,5 × 5-14 mu. — En culture sur goutte pendante : pseudomycélium bien développé, type Mycotorula, formé d'éléments allongés, peu ramifiés, portant un glomérule de blastospores à chaque articulation. — Chlamydospores sphériques, de 10-20 mu, à paroi épaisse, stratifiée, contenant des enclaves glycogéniques, ou parfois allongées en bouteille.

Epidémiologie. — Cosmopolite. — Saprophyte banal de muqueuses digestives de l'homme, ainsi que les animaux domestiques ou sauvages. — La possibilité de développement exubérant et pathologique est en fonction de modifications du terrain : acidose, hyperglycémié, cachexie, athrepsie, à des lésions locales ou générales préexistantes (tuberculose, cancer, diabète, etc.).

INHIBITION DU COUPLE TYROSINE-TYROSINASE

Etude in-vitro

N°s des boîtes de Pétri	Diamètre colonie	Action sur tyrosine seule	Action sur tyrosine-tyrosinase
30	25 mm	0	+ 3 mm

La seule souche étudiée présente une activité antityrosinasique.

Trichosporum cutaneum

Aspect clinique. — Blastomycose gommeuse, dermo-épidermique, ulcéreuse, disséminée. — Dermatite érosive, plantaire et interdigitale des pieds, épidermophytie. — Blastomycoses cutanées psoriasiformes, extensives, parfois mortelles. — Lésions trichophytoïdes de la barbe. Piedra. Erythrasma. — Bronchites chroniques. Mycose pulmonaire, pseudo-tuberculose aiguë. — Amygdalites. — Selles.

Examen direct. — Mycélium ramifié et septé, à articles parfois renflés, et arthrospores rectangulaires ou ovales, ressemblant à des levures.

Culture.

Macroscopiquement. — Développement rapide sur milieux usuels, à T. opt. 15 à 37° C. — Sur milieux gélosés sucrés : colonie épaisse, plissée, de couleur crème à gris-jaunâtre, tirant parfois sur le rose ou le verdâtre ; l'aspect, en général visqueux au début, devient, selon les souches, soit mat, soit membraneux, soit duveteux ; parfois seulement frange duveteuse sur les bords.

Microscopiquement. — Mycélium vrai bien développé, fragile, ramifié, parfois bourgeonnant, le plus souvent se fragmentant en articles rectangulaires de 2-4 × 20 mu, se disposant en arborisations fragiles ou en lignes brisées en zig-zag. Les articles, après dissociation, peuvent se renfler en arthrospores irrégulières, ovalaires le plus souvent, de 3-6 × 5-50 mu. Dans les vieilles cultures, il peut se former un mycélium en raquettes.

Epidémiologie. — Cosmopolite. — Saprophyte banal de la peau et du tube digestif de l'homme et des animaux, pouvant éventuellement se rencontrer dans la nature (laitages) (bois). Son rôle pathogène, en cas d'inoculation profonde, n'est pas douteux, bien que restreint le plus souvent.

INHIBITION DU COUPLE TYROSINE-TYROSINASE

Etude in-vitro

N°s des boîtes de Pétri	Diamètre colonie	Action sur tyrosine seule	Action sur tyrosine-tyrosinase
29	30 mm	0	+ 5 mm

La seule souche étudiée présente une activité antityrosinasique.

DISCUSSION DE NOS RÉSULTATS

INHIBITION DU COUPLE TYROSINE-TYROSINASE

Tableau Récapitulatif

Espèces	Nombre de souches étudiées	Nombre de souches ne présentant pas d'activité antity-rosinasique	Nombre de souches présentant une activité antity-rosinasique
Trichophyton schönleini	25	6	19
Trichophyton violaceum	2	0	2
Trichophyton rubrum	1	0	1
Trichophyton album	1	1	0
Trichophyton megnini	1	0	1
Sabouraudites canis	8	1	7
Sabouraudites audouini	2	0	2
Ctenomyces mentagrophytes ...	2	1	1
Epidermophyton floccosum	2	0	2
Candida albicans	1	0	1
Trichosporum cutaneum	1	0	1
	—	—	—
	46	9	37

Sur 46 souches étudiées appartenant à 11 espèces différentes de champignons dermatophytes, nous avons :

— 9 souches qui ne présentent pas d'activité antityrosinasique, soit : 20 %.

— 37 souches qui présentent cette activité antityrosinasique, soit : 80 %.

Le Trichophyton schönleini donnera, soit une teigne avec cheveux décolorés, soit une teigne ne s'accompagnant point d'une décoloration du cheveu. Les souches de Trichophyton Schönleini munies d'antityrosinase présentent des cheveux parasités décolorés.

Dans certains cas cet aspect est tellement net que la calotte des cheveux parasités prend l'aspect d'une perruque blanche posée sur une chevelure noire dont dépassent les cheveux périphériques. Ces cheveux parasités décolorés sont totalement différents des cheveux cicatriciels que l'on retrouve dans les cicatrices de Favus : ces cheveux ne sont pas parasités, présentent de très graves malformations de formes et de croissance et, de plus, sont souvent décolorés, même en l'absence de parasites.

D'après nos résultats, il est remarquable que ce rôle achromiant puisse être joué par des espèces très différentes du point de vue botanique, et que des variétés d'une même espèce puissent être pourvues ou, au contraire, dépourvues de cette propriété.

Comment pouvons-nous expliquer de telles constatations ?

Nous pourrions proposer de l'expliquer par le phénomène du pléomorphisme. Ce phénomène qui gênent tous ceux qui étudient les dermatophytes et peut-être même la plupart des champignons. « Pléomorphisme », ce mot a été créé par TULASNE en 1851, employé par SABOURAUD. Le Pléomorphisme, comme on l'entend aujourd'hui, consiste en ce que les colonies progressivement, perdent leur aspect caractéristique, et se transforment en un duvet stérile de plus en plus envahissant. Les caractères pléomorphes n'apparaissent pas d'emblée comme par un changement brusque, ou mutation, mais progressivement : dans une première phase, les formes végétatives se gonflent et s'allongent, les surfaces deviennent irrégulières et, dans une deuxième phase, les formes s'allongent de plus en plus et s'amincissent. Les corps reproducteurs se simplifient, puis disparaissent, tandis que d'autres, plus simples, apparaissent. Le pléomorphisme n'est alors qu'une sénescence progressive. Cette dégradation est constante, mais elle est plus ou moins longue à apparaître. Suivant les milieux et les espèces, elle se manifesterait, soit dès

les premières cultures, soit après de nombreux ensemencements et dans un temps très variable d'un mois à plusieurs années.

L'évolution pléomorphique comprendrait plusieurs phases :
— Une phase originelle ;
— Une phase de gonflement et, pour finir,
— Une phase de déclin ou monomorphe.

Cette sénescence morphologique est évidemment accompagnée d'une sénescence cytologique, ce qui signifierait ainsi qu'une culture pléomorphisée, sénescente, aurait perdu la plupart de ses propriétés biologiques et, parmi celles-ci, sa propriété antityrosinasique. C'est, pour notre part, l'hypothèse que nous pourrions soulever, mais elle est difficilement retenable.

Prenons le cas de Trichophyton schönleini responsable de la teigne favique, dons nous avons étudié 26 souches différentes. Avec les souches 1 et 2, nous avons fait deux essais pour chacune d'elles, à savoir : de la culture initiale en tube, nous avons ensemencé deux boîtes de Petri à deux semaines d'intervalle. La culture obtenue dans la boîte 1 *a* a montré une activité antityrosinasique évaluée à 10 mm. La culture obtenue dans la boîte 1 *b* a montré une activité antityrosinasique évaluée à 2 mm.

Partant de notre hypothèse, nous pourrions déduire de ces deux essais que la culture initiale en tube était pléomorphisée entre les deux réensemencements sur boîte de Petri, et que cette culture initiale avait perdu, en deux semaines, 80 % de son activité antityrosinasique.

Considérons maintenant la souche 2. Nous procédons de la même façon que pour la souche 1. Les deux cultures résultant du réensemencement sur boîte de Petri ne montre point d'activité antityrosinasique. Nous pourrions en conclure que la souche initiale 2 est arrivée au stade monomorphe ou de déclin du pléomorphisme.

De tout ceci, il serait facile de comprendre que le Trichophyton schönleini donnerait, en fonction des époques de son existence, soit une teigne avec cheveux décolorés, soit une teigne ne s'accompagnant point d'une décoloration du cheveu.

Nous pourrions généraliser pour les autres espèces de champignons dermatophytes, à l'exception de la souche unique de Trichophyton Album qui semblerait sans action antityrosinasique. Toutes les autres espèces étudiées présentent des souches possédant cette action antityrosinasique, ceci dans un pourcentage très élevé. Le fait que des souches différentes d'une même espèce ne présentent point cette même propriété antityrosinasique pourrait aussi s'expliquer par le phénomène complexe du pléomorphisme.

Mais cela ne semble point valable, si l'on pense aux essais de dépléomorphisme (étude sur kératine in-vitro et inoculation) de M. le Professeur COUDERT.

CHAPITRE III

RECHERCHE DE L'ACTIVITÉ ANTITYROSINASIQUE CHEZ CERTAINS BASIDIOMYCÈTES

Nous avons étendu nos travaux en recherchant également l'activité antityrosinasique chez différentes espèces de basidiomycètes. Les souches étudiées nous ont été fournies très obligeamment par M. ODDOUX, Maître de conférence agrégé et chef de travaux à la Faculté de Pharmacie de Lyon. Qu'il trouve ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

Nos méthodes de laboratoire

Nous avons procédé de la même façon que pour les champignons dermatophytes en ensemençant les souches sur le milieu à la tyrosine préconisé par ROBINSON. Une fois la colonie en pleine croissance, nous avons appliqué sur le milieu la solution de tyrosinase extraite de la pomme de terre.

Nos résultats

INHIBITION DU COUPLE TYROSINE-TYROSINASE

	Diamétre de la colonie	Action sur Tyrosine seule	Action sur Tyrosine-Tyrosinase
Mycena citrinomarginata .	34 mm	0	+ 4 mm
Lepiota procera	31 mm	0	+ 3 mm
Panaeolus papilionaceus .	27 mm	0	0
Gymnopilus spectabilis .	23 mm	0	0
Coprinus plicatilis	25 mm	possède une tyrosinase	

Discussion

Parmi les cinq souches étudiées, deux souches presentent une action antityrosinasique certaine, et deux autres souches ne présentent pas cette action, tandis que la dernière souche possède une action enzymatique comparable à celle de la tyrosinase (nous avons constaté, en effet, qu'au fur et à mesure où la colonie

de Coprinus plicatilis se développait, elle noircissait le milieu à la tyrosine sur lequel elle poussait).

Le coprin est connu pour sa pigmentation mélanique. Il est normal qu'il ait une tyrosinase.

Nous n'avons pas rencontré, chez les souches de dermatophytes que nous avons étudiées, ce rôle hyperchromiant. Mais il est bon de rappeler que, dans des travaux antérieurs, M. le Professeur J. COUDERT avait mis en évidence que Ctenomyces pedis, en noircissant le milieu à la tyrosine sur lequel il poussait, possédait une action enzymatique due à un facteur diffusible comparable à celle de la tyrosinase.

PERSPECTIVES SUR L'EXTRACTION DE L'ANTITYROSINASE CHEZ CERTAINS CHAMPIGNONS COMESTIBLES

Comment extraire de certains champignons comestibles l'antityrosinase ? Voilà un problème qui va se poser et qu'il faudra résoudre un jour prochain.

Si l'antityrosinase est une substance diffusible, ayant un certain tropisme, se dirigeant pour ainsi dire dans la direction du danger, en l'occurrence ici si l'on considère la boîte de PETRI comme champ de bataille (une boîte de PETRI contenant le milieu à la tyrosine sur lequel pousse un champignon comestible), il suffira de verser la solution de tyrosinase sur le milieu pour que le champignon secrète ou libère son antityrosinase, afin que celle-ci fasse de son mieux en diffusant dans la gélose pour accomplir le rôle de substance inhibitrice.

Cette antyrosinase sera située au maximum dans la zone d'inhibition ; il sera nécessaire de prélever cette zone d'inhibition dont la composition est déjà, en partie, connue de nous (gélose à la tyrosine + tyrosinase + antityrosinase).

L'électrophorèse permettra peut-être de séparer les différents éléments composant cette zone d'inhibition, ce qui permettrait d'isoler l'antityrosinase et d'en connaître sa nature exacte. Ainsi, éventuellement, une antityrosinase définie, titrée, pourrait servir à doser l'activité tyrosinasique de la peau (diagnostic des mélanomes malins). Ce qui présenterait un intérêt clinique incontestable, permettant ainsi de surveiller de façon rigoureuse les lésions pigmentaires à haut potentiel précancéreux.

PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

Nous savons que le système tyrosine-tyrosinase existe aussi bien dans la peau normale de sujets blancs et de sujets noirs que dans les affections dyschromiques : éphélides, lentigo, naevi, mélanomes malins. Dans ces différentes conditions, la tyrosinase est tantôt à l'état inhibé tantôt modérément ou fortement activé. Les techniques histochimiques et biochimiques de FITZPATRICK et LERNER permettent actuellement d'apprécier cette activité tyrosinasique, technique que nous ne citerons (méthode histochimique - méthode biochimique). Par ces méthodes, FITZPATRICK et LERNER constatent dans la peau blanche normale une absence d'activité tyrosinasique, une activité appréciable dans les naevi pigmentaires de jonction, une activité très élevée dans le mélanome non pigmenté et extrêmement élevé dans le mélanome malin pigmenté.

GRUPPER a étudié l'activité antityrosinasique du sérum humain. D'après les travaux de ce savant, le sérum du sujet normal blanc ou noir semble apporter un principe inhibiteur de la tyrosinase. Le sérum du sujet atteint de mélanome malin métastatique semble contenir davantage ce principe inhibiteur. Il se comporte comme s'il avait une activité antityrosinasique encore plus grande que le sérum du sujet normal, et ce sérum pathologique posséderait une activité antityrosinasique environ deux fois supérieure à celle du sérum du sujet normal.

Ainsi l'organisme du sujet atteint d'un mélanome réagirait, se défendrait, en ayant une activité antityrosinasique encore plus grande que celle de l'organisme du sujet sain.

Nous pouvons faire ici une analogie avec l'agression microbienne et rappeler le rôle important de la défense cellulaire et humorale que l'organisme met en œuvre contre l'infection générale en élaborant des antitoxines, dont le taux s'élève rapidement. Malheureusement, l'organisme atteint, malgré les antitoxines élaborées pour sa défense, est souvent obligé de faire appel à la sérothérapie s'il ne veut point succomber.

Nous ne sommes donc pas surpris d'apprendre par GRUPPER que le sérum d'un sujet atteint de mélanome malin contient un taux d'antityrosinase double de celui du sujet normal. Malgré ce taux antityrosinasique élevé, l'idéal serait que l'organisme du sujet atteint de mélanome malin soit susceptible de bénéficier d'un apport important d'antityrosinase.

D'où l'importance d'isoler l'antityrosinase ; peut-être que certains champignons nous livreront un jour cette substance inhibitrice qui peut avoir quelque utilité en thérapeutique.

CONCLUSIONS

1° Les connaissances actuellement acquises sur le mécanisme histo-chimique de la mélanogénèse font intervenir des mécanismes enzymatiques responsables de la pigmentation ou de la dépigmentation de la peau ou du système pileux par action sur le couple tyrosine-tyrosinase.

2° Nous avons en particulier recherché la présence d'une antityrosinase dans les dermatophytes. Il en résulte que, *in vitro*, 80 % des souches de dermatophytes que nous avons étudiées présentent une action antityrosinasique capable d'inhiber l'action d'une tyrosinase extraite de la pomme de terre.

3° Parmi les basidiomycètes étudiés en culture, deux sur cinq présentaient une antityrosinase, mais une espèce était douée au contraire d'une tyrosinase.

4° Diverses conclusions peuvent donc être tirées de cette propriété expliquant la dépigmentation des lésions parasitaires. Éventuellement une méthode de recherche de titrage d'une antityrosinase pourrait en être dérivée pour la recherche des antityrosinases dans les troubles de la mélanogénèse et chez les porteurs de mélanome.

Le Président de la thèse :
Professeur COUDERT.

Vu, le Doyen :
HERMANN.

Vu et permis d'imprimer,
Lyon, le 27 octobre 1961.

Le Recteur, Président
du Conseil de l'Université :
P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

1. - Robinson - Figge :
Inhibition de la réaction tyrosine-tyrosinase par microsporum Audouini.
Tome 58, n° 4, octobre 1953, Arch. of Derm. and Syph.

2. - J. Coudert, M. Prunieras :
Inhibition de la réaction tyrosine-tyrosinase par certains champignons dermatophytes.
Bulletin mensuel de la Société Linnéenne de Lyon. Mai 1956.

3. - J. Meyer.
Troubles de la pigmentation cutanée,
Revue du Praticien (Tome VII, n° 28, 1er novembre 1957) :

4. - B. Duperrat.
Précis de Dermatologie.

5. - Prof. J. Coudert.
Guide pratique de Mycologie Médicale.

ASPECT BIOCHIMIQUE

1. - Denton, C. R. ; Lerner, A. B. ; Fitzpatrick, T. B. :
Inhibition of melanine formation by chemical agents.
Journal of invest. Derm. 18 : 119 1952.

2. - Figge, F. H. J. :
Factors regulating the formation, and physical and chemical properties of melanine. Biology of melanoma.
New-York Academy of Science ; Jan. 1948.

3. - Fitzpatrick, T. B. :
Human melanogenesis ; the tyrosine reaction in pigment cellneoplasme.
A.M.A. Arch. of Derm. and Syphil. 65 : 379, 1952.

4. - Fitzpatrick, T. B. ; Lerner, A. B. :
Biochemical basis of melanine pigmentation.
A.M.A. Arch. of Derm. and Syphil. 69 : 133, 1954.

5. - Fitzpatrick, T. B. et al. :
Tyrosinase in human skin, demonstration of its presence and its role in human pigmentation.
Science 112 : 223, 1950.

6. - Flesch, P. ; Rothman, S. :
Role of sulfhydrile compounds in pigmentation.
Science 108 : 505, 1948.

7. - Herman, H. ; Boss, M. B. :
Journal of coll. and comp. physiology. 26 : 131, 1945.

8. - KANOF, N. B. :
Newer knowledge of melanine pigmentation and the treatment of melanine disturbances in the skin.
New-York. State Journ. of Med, 55 : 31033 Nov. 1955.

9. - KOPAC, H. G. :
Some cyto-chemical aspects of pigmented cells.
N.-Y. Academy of Science, Jan. 1948.

10. - LERNER, A. B. :
Melanine pigmentation.
Amer. Journal of Med. 19 : 902, 1955.

11. - LERNER, A. B. ; FITZPATRICK, T. B. :
Biochemistry of melanine formation.
Physiological Review 30 : 91, 1950.

12. - SIZER, I. W. :
Journal of biological chemistry, 162 : 145, 1946.

ASPECT ENDOCRINOLOGIQUE

1. - BURCH, A. B. :
Suppression of the pars intermedia of the pituitary body in Hyla regilla by operations upon the gastrula.
Proc. soc. of Exp. Biology and Med. 38 : 608, 1938.

2. - DEUTSCH, S. ; MESCON, H. :
Melanine pigmentation and its endocrine control.
New England Journ. of Med. 257 : 22, 1957.
257 : 268, 1957.

3. - GESCHWIND, I. I. ; BARNAFI, L. :
Isolation and structure of M.S.H. from bovine pituitary gland.
Journ. of Amer. Chem. Soc. 78 : 4494, 1956.

4. - HOGBEN, L. T. ; WINTON, F. R. :
Pigmentary effector system.
Proc. of Roy. Soc. London 93 : 318, 1922.

5. - HOUSSEY, B. A. ; UNGAR, I. :
Action de l'hypophyse sur la coloration des batraciens.
Compte rendu de la Société de Biologie, 91 : 318, 1924.

6. - LERNER, A. B. ; FITZPATRICK, T. B. ; SCHIZUME, K. ; MASON, H. S. :
Am. Arch. of Derm. and Syphil. 70 : 669, 1954.

7. - LERNER, A. B. ; SCHIZUME, K. ; BUNDING, I. :
Journal of Clinical endocrinology 3 : 353, 1943.

8. - MOUSCIE-FOURNIER, J. G. ; CERVINO, J. M. ; CONTI, O. :
Melanotrophic hormon and vitiligo.
Journal of Clinical endocrinology 3 : 353, 1943.

9. - SCHIZUME, K. ; LERNER, A. B. :
Determination of melanocytic hormon in urine and blood.
Journal of Clinical endocrinology 14 : 1491, 1954.

10. - SMITH, P. E. :
Experimental ablation of hypophysis in frog embryon.
Science 44 : 280, 1916.

ASPECT HISTOLOGIQUE

1. - BECKER, S. W. Jr. ; FITZPATRICK, T. B. ; MONTGOMERY, H. :
Human melanogenesis ; cytology and histology of pigment cells (melanodendrocyte).
A.M.A. Arch. of Derm. and Syph. 65 : 511, 1952.

2. - BECKER, S. :
Dermatological investigations of melanine pigmentation.
N.-Y. Academy of Science, 1948.

3. - BILLINGHAM, R. E. :
Dendritic cells.
Journal anat. 82 : 93.
83 : 109.

4. - DU SHANE, G. P. :
The development of pigment cells in vertebrates. Biology of melanoma.
N.-Y. Academy of Science, Jan. 1948.

5. - GOLDBERG, S. A. :
The melanoblasts as a mesodermal cell. Biology of melanoma.
N.-Y. Academy of Science, Jan. 1948.

6. - MASSON, P. :
Pigment cell in man.
N.-Y. Academy of Science, Jan. 1948.

7. - PINCUS, H. :
Mitotic Division of human melanoblasts.
Journal of Invest. Derm. 13 : 309, 1949.

8. - RAWLES, M. E. :
Origin of melanophores and their role in the development of color pattern in vertebrates.
Physiological reviews 28 : 383, 1948.

9. - ZIMMERMAN, A. ; CORNBLEET, T. :
The development of epidermal pigmentation in the negro foetus.
Journal of Invest. Derm. 11 : 383, 1948.